

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

TESIS DOCTORAL

2015

**ADECUACIÓN DEL
USO DE MARCADORES TUMORALES
PARA LA SEGURIDAD DEL PACIENTE**

Autor:

Elvira Eva Moreno Campoy

Directores:

Dr. Francisco Martos Crespo


Dr. Francisco Javier Mérida De la Torre





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Elvira Eva Moreno Campoy

 <http://orcid.org/0000-0001-6972-884X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de
Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

FRANCISCO MARTOS CRESPO, Profesor Titular de Universidad del
Departamento de Farmacología de la Universidad de Málaga

CERTIFICA:

Que bajo mi codirección, D^a Elvira Eva Moreno Campoy, Licenciada en
Farmacia, ha realizado en el Departamento de Farmacología, el trabajo de
investigación correspondiente a su Tesis Doctoral titulada: ADECUACIÓN DEL
USO DE MARCADORES TUMORALES PARA LA SEGURIDAD DEL
PACIENTE.

Y, una vez revisado el mismo, estimo que puede ser presentado al Tribunal que
ha de juzgarlo.

Y para que conste a efectos de lo establecido en el Real Decreto 778/1999,
autorizo la presentación de esta Tesis en la Universidad de Málaga.

Málaga, 10 de noviembre de 2015.



Fdo.: Francisco Martos Crespo

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



FRANCISCO JAVIER MERIDA DE LA TORRE, Profesor Asociado del Centro Universitario de Enfermería, Adscrito a la Universidad de Málaga y Director De la Unidad de Gestión de Laboratorio del Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga del Servicio Andaluz de Salud.

CERTIFICA:

Que bajo mi codirección, D^a Elvira Eva Moreno Campoy, Licenciada en Farmacia, ha realizado en el Departamento de Farmacología, el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral titulada: ADECUACIÓN DEL USO DE MARCADORES TUMORALES PARA LA SEGURIDAD DEL PACIENTE.

Y, una vez revisado el mismo, estimo que puede ser presentado al Tribunal que ha de juzgarlo.

Y para que conste a efectos de lo establecido en el Real Decreto 778/1999, autorizo la presentación de esta Tesis en la Universidad de Málaga.

Málaga, 10 de noviembre de 2015.



Fdo.: Francisco Javier Mérida De la Torre





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

**“Cuando se construyen sueños que se hacen realidad,
hay que seguir soñando”**

(Anónimo)

*A mis seres más queridos por su incondicional apoyo
perfectamente mantenido a través del tiempo*

Agradecimientos

Después del trabajo y el tiempo invertido en este proyecto, debo reconocer que no hubiese sido posible sin la colaboración de algunas personas e instituciones que me han allanado el camino de una u otra forma y por ello deseo expresar mi agradecimiento de forma pública.

Primeramente quiero dar las gracias a mis directores de tesis. Por un lado a Francisco Martos, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo ha sido un aporte invaluable. Por otro lado a Francisco Javier Mérida, por su inestimable consejo, orientación e importante contribución y participación activa en el desarrollo de esta tesis. Su disponibilidad y paciencia ha hecho que nuestras siempre apasionadas discusiones hayan derivado para bien tanto en el terreno científico como en el personal.

Debo agradecer de manera especial la valiosa ayuda de Mario Plebani, catedrático de Bioquímica Clínica y Biología Molecular Clínica de la Universidad de Padua y Director del Laboratorio de Medicina del Hospital Universitario de Padua por facilitarme todo el soporte profesional y logístico para obtener la información necesaria que ha permitido parte del desarrollo de esta tesis y alcanzar los objetivos perseguidos. Debo agradecer también su amabilidad y disponibilidad durante mi estancia en su Laboratorio que, junto a su equipo, me han permitido vivir una experiencia tan relevante para mi formación como valiosa en el ámbito personal.

No quiero dejar de agradecer también la ayuda de M^a Jesús Pérez por su dedicación, a pesar del poco tiempo del que dispone.

A Ana, Elena y Lucía, a las que les he robado algún tiempo de estar en familia y que, en muchas ocasiones, me han aportado alegría y estímulo.

A mi familia y amigas más cercanas, por su apoyo, paciencia y generosidad y por tantos momentos que hemos dejado de compartir en aras de este trabajo.

Y, por supuesto, el agradecimiento más profundo y sentido va para mi marido, Fali, sin su apoyo, colaboración y dedicación habría sido imposible llevar a cabo esta dura tarea.

Finalmente, debo agradecer a la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía la concesión de la beca de estancia formativa de investigación, ya que a partir de de ella se gestó el tema de esta tesis doctoral. Igualmente agradecer al Servicio Andaluz de Salud por su colaboración en cuanto al acceso a las bases de datos utilizadas.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Índice

1. Presentación	1
2. Introducción	4
2.1 Epidemiología del cáncer. Importancia y magnitud	6
2.2 Tipos de cáncer	10
2.3 Causas del cáncer	12
2.4 Métodos diagnósticos	16
2.4.1 Pruebas analíticas	18
2.4.2 Pruebas de imagen	19
2.4.3 Análisis microscópico de tejidos	25
2.5 Los marcadores tumorales	27
2.5.1 Clasificación de los marcadores tumorales	30
2.5.2 Utilidad de los marcadores tumorales	36
2.5.3 Principales Marcadores Tumorales	39
2.5.3.1 Alfa-fetoproteína	40
2.5.3.2 Antígeno carcinoembrionario	41
2.5.3.3 Gonadotropina Coriónica Beta-Humana	42
2.5.3.4 Antígeno de células escamosas	43
2.5.3.5 Antígeno prostático específico	44
2.5.3.6 Proteína S-100	45
2.5.3.7 Enolasa Neuroespecífica	46
2.5.3.8 Péptido asociado a la gastrina	47

2.5.3.9	Antígeno inhibidor del melanoma	48
2.5.3.10	Antígeno carbohidrato 125.....	48
2.5.3.11	Antígeno carbohidrato 15.3.....	50
2.5.3.12	Antígeno carbohidrato 19.9.....	51
2.5.3.13	Antígeno carbohidrato 50.....	52
2.5.3.14	Antígeno mucínico asociado al cáncer de mama	52
2.5.3.15	Antígeno carbohidrato 72.4.....	53
2.5.3.16	Tiroglobulina	54
2.5.3.17	Calcitonina	55
2.5.3.18	Antígeno polipeptídico tisular	55
2.5.3.19	Antígeno polipeptídico tisular específico	56
2.5.3.20	Antígeno CYFRA 21.1.....	57
2.5.3.21	Proteína producida por el gen c-erb-2.....	58
2.5.3.22	Proteína Epididimal Humana.....	59
2.5.3.23	Cromogranina A.....	60
2.5.3.24	Otros marcadores tumorales.....	68
2.6	Uso adecuado de los marcadores tumorales	73
2.6.1	Guías de práctica clínica	73
2.6.2	Seguridad del paciente	75
2.6.3	Optimización de recursos	77
3.	Hipótesis.....	79
4.	Objetivos.....	81
5.	Material y métodos.....	84
5.1	Fase 1. Desarrollo de la metodología del estudio en la población española.....	85
5.2	Fase 2. Desarrollo de la metodología del estudio en la población italiana	91

5.3 Fase 3. Desarrollo de la metodología del estudio de comparación interseries.....	96
6. Resultados.....	100
6.1 Resultados del estudio de la serie española	101
6.2 Resultados del estudio de la serie italiana	125
6.3 Resultados del estudio interseries.....	156
6.3.1 Resultados del estudio de la muestra 1 (AFP, PSA, CEA, CA125, CA15.3, CA19.9)	156
6.3.2 Resultados del estudio de la muestra 2 (CEA, CA125, CA15.3, CA19.9).....	167
6.3.3 Resultados del estudio segmentando por género.	176
6.3.3.1 Población femenina:	176
6.3.3.2 Población masculina.....	184
7. Discusión.....	193
7.1 Respecto de los resultados de la serie española	194
7.2 Respecto de los resultados de la serie italiana.....	200
7.3 Respecto de los resultados del estudio interseries.....	212
8. Conclusiones	218
9. Bibliografía	221
10. Anexos.....	246
10.1 Anexo I. Autorizaciones de coautores	247
10.2 Anexo II. Publicaciones.....	251
10.3 Anexo III. Manuscritos pendientes de aceptación	267

Índice de tablas y figuras

Tablas por apartados

Introducción

Tabla 1. Estimación del incremento de la Incidencia respecto del 2012	9
Tabla 2. Estimación del incremento de la mortalidad respecto del 2012.....	9
Tabla 3. Estrategias de prevención ante determinados agentes carcinógenos y tipos de cáncer.....	15
Tabla 4. Clasificación tradicional de los marcadores tumorales	31
Tabla 5. Clasificación de los marcadores tumorales según sensibilidad y especificidad	34
Tabla 6. Marcadores tumorales más usados y su utilidad principal según tipo de cáncer..	38
Tabla 7. Indicaciones principales de los marcadores tumorales y situaciones no malignas que incrementan los niveles del marcador (falsos positivos).....	61
Tabla 8. Selección de marcadores tumorales según patología tumoral	66

Resultados del estudio de la serie española

Tabla 9. Número de marcadores tumorales solicitados anualmente, según la procedencia de la petición	102
Tabla 10. Distribución de pacientes según rango de edad (año 2010).....	104
Tabla 11. Distribución de solicitud de peticiones y marcadores tumorales en 2010 según género	105
Tabla 12. Distribución de pruebas solicitadas por tipo de prueba y género	105
Tabla 13. Número de peticiones por paciente total y según género.....	106
Tabla 14. Distribución de las peticiones según el número de marcadores por petición y año	110
Tabla 15. Media y mediana del número anual de marcadores tumorales por petición	111
Tabla 16. Número de peticiones por tipo de Marcador Tumoral y porcentajes de variación interanual.	112
Tabla 17. Distribución del número de peticiones por paciente y por año	115
Tabla 18. Porcentaje anual de peticiones calificadas como "Procede" y "No Procede"	116

Tabla 19. Porcentaje anual total y por tipos de marcadores tumorales cuyo resultado analítico ha dado positivo	119
Tabla 20. Coste anual y ahorro generado tras la implementación del protocolo de uso de marcadores tumorales	120
Tabla 21.. Coste anual y ahorro (€), tras la aplicación del protocolo, por tipo de marcador tumoral.	123
Tabla 22. Número de URVs y ahorro de URVs anuales, tras la aplicación del protocolo, según el tipo de marcador tumoral	124

Resultados del estudio de la serie italiana

Tabla 23. Distribución de las peticiones italianas según edad de los pacientes ..	126
Tabla 24 Distribución de las peticiones analíticas según presencia de patología oncológica y sexo..	127
Tabla 25. Distribución de las peticiones analíticas, excluyendo PSA y HE4, según presencia de patología oncológica y sexo.	127
Tabla 26. Número de peticiones por paciente de la población total	128
Tabla 27. Número de peticiones por paciente diferenciadas por presencia de patología tumoral del periodo 2011-2013.	129
Tabla 28. Número de peticiones por paciente de la población total y diferenciadas por presencia de patología tumoral del periodo 2011-2012	130
Tabla 29. Número de peticiones por paciente de la población total y diferenciadas por presencia de patología tumoral del periodo 2012-2013	130
Tabla 30. Número de peticiones por paciente diferenciadas por género	131
Tabla 31. Número de peticiones por paciente en la población femenina en función de la presencia o no de patología oncológica.	132
Tabla 32. Número de peticiones por paciente en la población masculina en función de la presencia o no de patología oncológica	133
Tabla 33. Número de peticiones por paciente, excluyendo PSA y HE4, de la población total y diferenciadas por género	134
Tabla 34. Distribución global de las peticiones según el número de pruebas por petición	135
Tabla 35. Distribución de las peticiones clínicas según el número de pruebas por petición diferenciadas por género	136
Tabla 36. Distribución de las peticiones clínicas según el número de pruebas por petición en función de la presencia de patología tumoral.	137
Tabla 37. Distribución global y diferenciada por género del número de pruebas por petición, excluyendo las peticiones con marcadores para patologías ligadas al sexo (PSA, HE4).....	138

Tabla 38. Distribución de las peticiones clínicas según el número de pruebas por petición diferenciadas por la presencia de patología tumoral, excluyendo PSA y HE4.....	139
Tabla 39. Distribución de número de pruebas solicitadas por tipo de marcador tumoral diferenciada por género	141
Tabla 40. Distribución de número de pruebas solicitadas por tipo de marcador tumoral según la presencia o no de patología tumoral.....	143
Tabla 41. Número de peticiones en función de la presencia de patología tumoral y diferenciadas por género en la población total y excluyendo marcadores ligados al sexo.....	146
Tabla 42. Porcentaje de marcadores tumorales con resultado positivo por tipo de marcador y género	147
Tabla 43. Distribución de solicitud de marcadores tumorales del Grupo de seguimiento respecto del total y porcentaje de resultados positivos.....	149
Tabla 44. Distribución del número de peticiones en función del grupo donde se han clasificado (seguimiento o de cribado)	150
Tabla 45. Distribución de las peticiones del Grupo1, marcadores de seguimiento, según presencia de patología tumoral.....	151
Tabla 46. Distribución de las peticiones del Grupo2, marcadores de cribado, según presencia de patología tumoral.....	151
Tabla 47. Coste anual y ahorro estimado al implementar un protocolo de uso adecuado de marcadores tumorales	153
Tabla 48. Consumo real (primer año) y estimación de URVs anuales al implementar un protocolo de uso adecuado de marcadores tumorales.....	153
Tabla 49. Coste del primer año y estimación del coste anual al implementar un protocolo de uso adecuado de marcadores tumorales.....	154
Tabla 50. Estimación del ahorro tras la implementación del protocolo en número de marcadores tumorales, número de URVs y coste.	155

Resultados del estudio interseries. De la muestra 1

Tabla 51. Distribución de las peticiones según país de origen y género	157
Tabla 52. Número de peticiones clínicas y marcadores tumorales según país de procedencia.....	158
Tabla 53. Estadísticos descriptivos del número de pruebas por petición de la población total, diferenciando por país y género.	159
Tabla 54. Relación entre el número de pruebas por petición y el país de procedencia de las mismas	160
Tabla 55. Relación entre la adecuación de las peticiones y el país de procedencia de la petición	161

Tabla 56. Relación entre el número de peticiones por paciente y el país de procedencia de la petición	162
Tabla 57. Relación entre el número de pruebas por petición y el género.....	164
Tabla 58. Relación entre la adecuación de las peticiones analíticas y el género.	165
Tabla 59. Relación entre el número de peticiones por paciente y el género	166

Resultados del estudio interseries. De la muestra 2

Tabla 60. Distribución de la muestra según país de origen y género	167
Tabla 61. Relación entre el número de pruebas por petición y el país de procedencia de las mismas	169
Tabla 62. Relación entre la adecuación de pruebas solicitadas y país de procedencia de las mismas	170
Tabla 63. Relación entre el número de peticiones por paciente y país de procedencia de las mismas	171
Tabla 64. Relación entre el número de pruebas por petición y el género.....	173
Tabla 65. Relación entre la adecuación de las pruebas y el género	174
Tabla 66. Relación entre el número de peticiones por paciente y el género	175

Resultados del estudio interseries. Segmentado por género

Tabla 67. Relación entre el número de pruebas por petición y el país de procedencia de las mismas, en la población femenina (muestra1).....	177
Tabla 68. Relación entre la adecuación de pruebas solicitadas y el país de procedencia de la petición, en la población femenina (muestra1)	178
Tabla 69. Relación entre el número de peticiones por paciente y el por país de procedencia de las mismas, en la población femenina (muestra1).....	179
Tabla 70. Relación entre el número de pruebas por petición y el país de procedencia de las mismas en la población femenina (muestra2)	181
Tabla 71. Relación entre la adecuación de pruebas solicitadas y el país de procedencia de la petición en la población femenina (muestra2)	182
Tabla 72. Relación entre el número de peticiones por paciente y el país de procedencia de las mismas, en la población femenina (muestra2).....	183
Tabla 73. Relación entre el número de pruebas por petición y el país de procedencia de las mismas en la población masculina (muestra1)	185
Tabla 74. Relación entre la adecuación de las pruebas solicitadas y el país de procedencia de la petición en la población masculina (muestra1)	186
Tabla 75. Relación entre el número de peticiones por paciente y el por país de procedencia de las mismas, en la población masculina (muestra1)	187

Tabla 76. Relación entre el número de pruebas por petición y el país de procedencia de la petición en la población masculina (muestra2)	189
Tabla 77. Relación entre la adecuación de pruebas solicitadas y el país de procedencia de la petición en la población masculina (muestra2)	190
Tabla 78. Relación entre el número de peticiones por paciente y el país de procedencia de la petición, en la población masculina (muestra2)	191

Figuras por apartados

Resultados del estudio de la serie española

Figura 1. Procedencia anual de las peticiones de marcadores tumorales	103
Figura 2. Distribución del tipo de marcadores tumorales por año	108
Figura 3. Evolución de las peticiones de marcadores tumorales y sus porcentajes de variación interanual.....	109
Figura 4. Evolución de las peticiones acumuladas anuales de marcadores tumorales del periodo 2010-2014	113
Figura 5. Evolución de las peticiones anuales acumuladas de marcadores tumorales calificadas como "procede" en el periodo 2011-2014.....	117
Figura 6. Evolución interanual y su tendencia de las peticiones totales y de las calificadas como "Procede".....	118
Figura 7. Porcentaje de contribución de cada uno de los marcadores tumorales al ahorro económico	121

Resultados del estudio de la serie italiana

Figura 8. Distribución de peticiones y pacientes por género de la población italiana.....	125
Figura 9. Porcentaje de solicitud de pruebas según tipo de marcador tumoral ...	140
Figura 10. Porcentaje de solicitud de cada marcador tumoral diferenciado por género.	142
Figura 11. Distribución de los diferentes tipos de marcadores tumorales en función de la presencia de patología tumoral.....	144
Figura 12. Porcentaje de peticiones y de marcadores tumorales por grupo, según sean de cribado o seguimiento	148
Figura 13. Distribución de la muestra 1 según país de origen y género	157
Figura 14. Distribución de la muestra 2 según país de origen y género	168

Abreviaturas

Abreviatura	Significado
5-HIAA	Ácido 5 hidroxiindolacético
ACTH	Hormona adrecortotropa
ADH	Hormona antidiurética
ADN	Ácido desoxiribonucleido
AFP	Alfa-fetoproteína
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	Sociedad Americana de Oncología Clínica
β-HCG	Gonadotropina Coriónica Beta-Humana
BRCA-1	Genes BRCA-1
BRCA-2	Genes BRCA-2
CA125	Antígeno carbohidrato 125
CA15.3	Antígeno carbohidrato 15.3
CA19.9	Antígeno carbohidrato 19.9
CA50	Antígeno carbohidrato 50
CA72.4	Antígeno carbohidrato 72.4
CEA	Antígeno carcioembrionario
CEEC	Código Europeo contra el cáncer

Abreviatura	Significado
CgA	Cromogranina A
CICP	Carcinoma de pulmón de células pequeñas
CYFRA 21.1	Antígeno CYFRA 21.1
CSA	Antígeno específico del colon
EGTM	Grupo Europeo de Marcadores Tumoraes
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FA	Enzima fosfatasa alcalina
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GPC	Guías de Práctica Clínica
HBP	Hiperplasia Benigna de Próstata
HE4	Proteína Epididimal humana 4
HER1	Análisis de mutación del EGFR
HER-2/neu	Proteína producida por el gen c-erb-2
IARC	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
INE	Instituto Nacional de Estadística
LDH	Enzima láctico deshidrogenasa
MCA	Antígeno mucínico asociado al cáncer de mama
MIA	Antígeno inhibidor del melanoma
MUC1	Antígenos mucínicos
MYC	Gen MYC
NACB	Academia Nacional de Bioquímica Clínica
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCICP	Carcinomas de pulmón no de células pequeñas

Abreviatura Significado

NMP22	Proteína de matriz nuclear 22
NSE	Enolasa neuronal específica
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno
PAP	Fosfatasa ácida prostática
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa, proteína C-reactiva
PET	Tomografía de emisión de Positrones
PHI	Enzima eritrocitaria Fosfohexosaisomerasa
PLCO	Estudio de Exámenes de Detección de Cáncer de Próstata, de Pulmón, Colorrectal y de Ovarios
pro-GRP	Péptido asociado a la gastrina
PSA	Antígeno prostático específico
PTH	Hormona paratiroidea
RAS	Proteínas RAS
RMN	Resonancia magnética nuclear
S-100	Proteína S-100
SCC	Antígeno de células escamosas
SIL	Sistema de Información del Laboratorio
SP-1	Beta-1-glicoproteína
SPECT	Tomografía computerizada de emisión de fotones
TAC	Tomografía computerizada
Tg	Tiroglobulina
TNF	Factor de necrosis tumoral
TP53	Proteína p53

Abreviatura **Significado**

TPA	Antígeno polipeptídico tisular
TPS	Antígeno polipeptídico tisular específico
TSH	Hormona estimulante del tiroides
uPA	Activador del plasminógeno urocinasa
URV	Unidad Relativa de Valor
VHB	Virus de la hepatitis B
VPH	Virus del Papiloma Humano

1. **Presentación**

El cáncer es la principal causa de morbi-mortalidad a escala mundial y sigue aumentando el número total de casos en todo el mundo. La prevalencia en 2012 a nivel global fue de 32,6 millones de personas. En España, la tasa, estandarizada por edad, es de 215,5 casos por 100.000 habitantes y año, afectando en 2012 a casi 600.000 personas. Los cinco cánceres más frecuentes en este periodo fueron el cáncer colorrectal, seguido de los tumores de próstata, pulmón, mama y vejiga.

Dada la relevancia y trascendencia de esta enfermedad es importante tener en consideración cada uno de los aspectos básicos para minimizar sus efectos. Uno de los puntos críticos para el profesional sanitario es el establecimiento de un diagnóstico, ya que de él va a depender la instauración del tratamiento y el pronóstico del paciente. Es indispensable la disposición de herramientas cuantitativas útiles para dirigir al profesional a la toma de decisiones, de ahí que el uso de pruebas diagnósticas haya crecido considerablemente. Este es el caso de los marcadores tumorales.

Desde el descubrimiento de los marcadores tumorales, su conocimiento, número y uso ha evolucionado notablemente, entre otros aspectos, por su accesibilidad, facilidad de medida y costes no demasiado elevados,

derivando, en la actualidad, a ser una prueba de rutina. Sin embargo, en ocasiones su elección como prueba diagnóstica puede no ser adecuada y podría propiciar consecuencias indeseables para los pacientes. Esto se debería a que, aunque los marcadores tumorales pueden incrementar sus concentraciones en presencia de células cancerosas, existen situaciones benignas que cursan también con un aumento de las mismas, además no todas las personas que tienen un tipo particular de cáncer tendrán una concentración elevada de un marcador tumoral, ni se han identificado marcadores tumorales exclusivos para cada tipo de cáncer. En general, excepto determinadas moléculas con alguna utilidad en cribado, los marcadores tumorales en su mayoría sólo se recomendarían para el seguimiento de la enfermedad, determinar el pronóstico y la monitorización de los tratamientos.

De este modo una prueba de marcadores tumorales prescrita de forma no adecuada, podría desencadenar otra serie de pruebas potencialmente dañinas para el paciente, tanto desde el punto de vista físico como psicológico, con el propósito de descartar o corroborar el resultado obtenido.

Por ello, parece necesario conocer mejor las características de los distintos marcadores tumorales y ajustar su uso en los casos donde se pueda asegurar que se reconoce una alta especificidad y sensibilidad y descartar cuando dicho requisito no pueda asegurarse ya que podría dar lugar a falsos positivos o falsos negativos. Bajo este enfoque de calidad y seguridad del paciente, se deben poner en marcha prácticas seguras y herramientas para disminuir la variabilidad y facilitar la toma de decisiones, orientadas por recomendaciones o guías de práctica clínica.

2. Introducción

La palabra cáncer es un término muy amplio, denominándose también como “tumores malignos” o “neoplasias malignas”. Abarca más de 200 tipos de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo¹⁻³. Cada uno de estos tipos de enfermedades puede tener características completamente diferentes. Se pueden considerar enfermedades independientes, teniendo tratamientos específicos cada uno de ellos al poder presentar diferentes causas y distinta evolución³. No obstante, todas ellas coinciden en el desordenado e incontrolado proceso de crecimiento y diseminación de células malignas, extendiéndose más allá de sus límites habituales³.

Principalmente son tres características las que definen a estas células que se corresponden con un tumor maligno: displasia, cuando los mecanismos reguladores que mantienen el equilibrio de las células son incapaces de controlar su división, produciendo un cúmulo de células que normalmente da lugar a un bulto o tumor; neoplasia, cuando las células presentan variaciones en su forma, tamaño y función, dejando de actuar como deben y adquieren nuevas propiedades que configuran el carácter maligno (cáncer); y por último, capacidad de invasión, es decir, que el cáncer puede extenderse por el

organismo, bien invadiendo o infiltrándose en tejidos vecinos o por desprendimiento de un grupo de células malignas que se trasladan a otros lugares del organismo, lo que se conoce como metástasis. Esta última cualidad, la capacidad de invasión, es la que determina su malignidad. Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer¹⁻³.

Muchos cánceres forman tumores sólidos que son masas de tejido. Otros, como los cánceres hematológicos (ej.: leucemias) no forman tumores sólidos^{1,2}.

Algunos cánceres se podrían prevenir evitando la exposición a determinados factores y otros se podrían curar^{1,2} (por cirugía, radioterapia o quimioterapia) particularmente si son detectados en una fase temprana.

2.1 Epidemiología del cáncer. Importancia y magnitud

El cáncer es la principal causa de morbi-mortalidad a escala mundial y, en la actualidad, continúa aumentando el número total de casos en todo el mundo¹. Se le atribuyen 8,2 millones de defunciones ocurridas durante 2012 a nivel mundial⁴, lo que implica un importante incremento respecto de los 7,6 millones de muertes documentadas en el año 2008^{4,5}. Se prevé que la mortalidad por cáncer pudiera aumentar hasta un 45% para el 2030 respecto del 2007, lo que supondría 3,6 millones más de defunciones, llegando a 11,5 millones^{1,4}, incluso teniendo en consideración las ligeras reducciones previstas de la mortalidad por algunos tipos de cáncer en países desarrollados.

Los datos de prevalencia del año 2012 muestran que hay 32,6 millones de personas con un diagnóstico de cáncer en los cinco años anteriores, apareciendo unos 14 millones de nuevos casos, un gran aumento comparado con los 12,7 millones de casos nuevos en 2008^{4,5}. Para 2030, el número de casos nuevos podría llegar a 15,5 millones, comparado con 2007 serían 4,2 millones más¹.

Más del 60% de los nuevos casos anuales totales del mundo se producen en África, Asia, América Central y Sudamérica. Estas regiones representan el 70% de las muertes por cáncer en el mundo¹.

No obstante, cabe destacar que más de la mitad de todos los cánceres (56,8%) y las muertes por cáncer (64,9%) en el año 2012 se produjeron en regiones menos desarrolladas del mundo⁴. Estas cifras, según la base de datos que publica la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), aumentarán aún más en los próximos años. Se prevé que los casos anuales de cáncer aumentarán de 14 millones en 2012 a 22 millones en las próximas dos décadas⁴, en gran medida debido al crecimiento y envejecimiento de la mundial población.

En España el cáncer es una de las principales causas de muerte^{6,7}, uno de cada tres varones y una de cada cuatro mujeres serán diagnosticados de cáncer a lo largo de su vida.

La incidencia del cáncer en España en 2012 fue de 215.534 casos (alrededor de 2/3 partes en pacientes mayores de 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1%^{6,7}. Haciendo una diferenciación por sexos, la incidencia es mayor en hombres que en mujeres^{6,7}, con una tasa estandarizada por edad de 128,5 por 100.000 habitantes por un año en hombres frente a los 86,9 en mujeres. Igualmente ocurre en la predicción que se hacía para 2015 (135,9 en hombres frente a 91,1 en mujeres)^{6,7}.

La prevalencia de cáncer, a cinco años, a nivel nacional en 2012, era de 581.688 casos, con una tasa de 1.467,6 casos por 100.000 habitantes, a 3 años era de 389.498 casos y a 1 año de 151.257 casos^{6,7}.

En España, los 5 cánceres más frecuentes en este mismo año, 2012, han sido, por orden, el colorrectal, próstata, pulmón, mama y vejiga. Algunos tipos de cánceres y el orden varían si se diferencia por sexo. En la población masculina, el orden que sigue es próstata, pulmón, colorrectal, vejiga y estómago, mientras que entre la población femenina, fue mama, colorectal, cuerpo de útero, pulmón y ovario^{1,4,6}.

Según los datos publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) el 31 de enero de 2014, los tumores fueron la segunda causa de muerte (el 27,5% de las defunciones), precedida por las enfermedades del sistema circulatorio (30,3%) y seguida por la enfermedades del sistema respiratorio (11,7%)⁶.

El cáncer colorrectal sigue siendo el de mayor incidencia en España, suponiendo el 15% en 2012^{4,6,7}, sin embargo el cáncer de pulmón es el responsable de un mayor número de fallecimientos, alcanzando el 20,6%^{4,6,7}. Este tipo de cáncer fue el responsable de la muerte de 21.118 personas en España. No obstante, según estos autores^{4,6,7}, el cáncer de mama sigue siendo el más prevalente a 5 años con un 17,9%

La información relativa a incidencia, prevalencia y mortalidad se puede encontrar en la base de datos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer^{1,5}. Esta base de datos proporciona información relativa a 184 países de todo el mundo y permite hacer estimaciones de incidencia, mortalidad y prevalencia de 28 tipos de cáncer.

Las tablas 1 y 2 muestran la proyección de los incrementos a nivel europeo y nacional de la incidencia y mortalidad de 2020 y 2025 respecto al año 2012 según datos obtenidos de la base de datos de Globocan 2012⁵.

Tabla 1. Estimación del incremento de la Incidencia respecto de 2012

Año	Ámbito	Incremento			
		en hombre	en mujeres	de nº de casos	ambos
2020	Europa	11,21%	6,95%	314.955	9,21%
	España	15,91%	12,34%	31.179	14,47%
2025	Europa	18,18%	11,15%	508.880	14,88%
	España	27,85%	20,26%	53.426	24,79%

Elaboración propia. Fuente: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.

Tabla 2. Estimación del incremento de la mortalidad respecto de 2012

Año	Ámbito	Incremento			
		en hombre	en mujeres	de nº de casos	Ambos
2020	Europa	11,63%	8,03%	176.190	10,03%
	España	15,48%	13,40%	15.097	14,69%
2025	Europa	19,70%	13,98%	301.443	17,16%
	España	27,94%	23,25%	26.875	26,15%

Elaboración propia. Fuente: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.

2.2 Tipos de cáncer

La presentación del cáncer es muy diversa, apareciendo numerosos tipos. Estos suelen recibir, en general, el nombre de los órganos o tejidos en donde se forman y según anatomía patológica por lo que es difícil elaborar un listado completo, con la clasificación estricta, de todas las posibilidades^{2,3,8,9}. Además el cáncer se puede definir en función del tejido celular que le ha dado origen. Algunos de los términos aplicados a los tipos de cáncer más comunes son los siguientes^{3,8-10}:

- Carcinoma: tumor maligno que se origina en la capa que recubre los órganos. Aproximadamente el 80% de los tumores cancerosos son carcinomas. Dependiendo de las características de las células se nombran de manera diferente como “Adenocarcinoma” (en el tejido glandular), “Carcinoma de células escamosas o epidermoide” (células no glandulares), “Carcinoma de células basales” (de la piel más común en la capa más profunda de la epidermis).
- Melanoma: tumor maligno que se origina en las células que producen la coloración de la piel (melanocitos).
- Sarcoma: tumor maligno que se origina en los tejidos conectivos (cartílagos, grasa, músculos o huesos). Dependiendo de la célula que lo origina pueden recibir diferentes nombres (Osteosarcoma, del hueso; Liposarcoma, de la grasa; Condrosarcoma, del cartílago o Angiosarcoma, de los vasos sanguíneos).
- Leucemia, popularmente conocido como cáncer de la sangre. En las leucemias no existe tumoración, se afectan la sangre y la médula ósea (zona interna de los huesos, donde se originan las células sanguíneas). Éstas, en función del tipo de célula alterada, pueden ser leucemia mieloide o leucemia linfocítica.

- Linfoma: cáncer del sistema linfático. Los dos tipos principales de linfomas son la enfermedad de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin.
- Tipos Mezclados. Cuando tienen dos o más componentes del cáncer, como el carcinosarcoma, teratocarcinoma, blastoma, etc.

Los tipos de cáncer que se diagnostican más comúnmente a nivel mundial, según cifras del 2012, fueron los de pulmón con 1,8 millones de personas (lo que supone el 13,0% del total), el cáncer de mama con 1,7 millones, es decir el 11,9% de todos los cánceres y por último los de colon y recto con 1,4 millones de personas, el 9,7% del total⁴.

Algunos tipos de cáncer, como los de próstata, mama y colon, son más frecuentes en los países desarrollados. Los cánceres de hígado, estómago y cuello uterino, son más frecuentes en los países en desarrollo¹.

Analizando esta información por sexo, durante 2012, según el informe mundial sobre el cáncer 2014⁴ los cánceres diagnosticados con más frecuencia en el hombre fueron los de pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado. Mientras que en la mujer fueron los de mama (uno de cada cuatro de todos los cánceres en las mujeres es de mama), colon y recto, pulmón, cuello uterino y estómago.

Considerando el número de defunciones por tipo de cáncer, además de los descritos anteriormente, se ponen de manifiesto también otros tipos cánceres. En España, la distribución según el número de muertes evidencia que el 57,31% de los fallecimientos es debido al conjunto de los siguientes tipos: un 19,50% del total fue por cáncer de pulmón (1,59 millones); un 9,14% por el cáncer hepático (745.000) seguido por un 8,87% de fallecimientos por cáncer gástrico (723.000 muertes) y con un porcentaje similar, un 8,51% por el cáncer colorrectal con 694.000 muertes; por último, el cáncer de mama con 521.000 defunciones, y el cáncer de esófago con un total de 400.000 muertes, lo que supone el un 6,39% y un 4,91% respectivamente^{1,4,5}.

Según estos datos, el cáncer de pulmón, además de ser el más diagnosticado, ocasiona un mayor número de defunciones que cualquier otro tipo de cáncer. Pero además se prevé un aumento de esta tendencia hasta 2030 a menos que se intensifiquen mucho las actividades de control de algunos factores externos como puede ser el tabaquismo^{1,4,5}.

Por otro lado, cabe destacar que, a pesar de presentar el cáncer de mama una menor contribución a la mortalidad total frente a otros tipos de cánceres, su incidencia ha aumentado en más del 20% y la mortalidad en un 14% desde 2008, siendo la causa más frecuente de defunción por cáncer entre las mujeres. Además es el tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado entre la población femenina de 140 países de los 184 incluidos en la base de datos de la IARC^{1,4,5}.

2.3 Causas del cáncer

El cáncer comienza con la transformación de una célula normal en tumoral. Es un proceso multifásico produciéndose una evolución de la lesión inicial, denominada precancerosa hasta desarrollar un tumor maligno^{3,8-10}. De forma general, esta transformación se debe a la interacción producida entre factores genéticos propios del paciente y determinados agentes externos^{3,4,6-10}. Diferentes estudios han mostrado que entre el 75-80% de los cánceres se deben a la acción de agentes externos que actúan sobre el organismo, causando alteraciones en las células³. Para el resto de los casos (entre el 20-25%) se desconoce el mecanismo o mecanismos por los que se produce y desarrolla el cáncer, siendo en la actualidad uno de los principales temas de investigación^{1,3}.

Asimismo, cabe destacar que, en casos contados (5-7%), existe una predisposición genética de la persona a desarrollar determinados cánceres, cuando el sujeto hereda genes ya mutados. Esto provoca por un lado que la probabilidad de éste a padecer una enfermedad tumoral sea mayor y, por otro, que el tiempo necesario para su aparición sea menor respecto al resto de la población que no tiene esta característica³. A los agentes externos que afectan al desarrollo de la enfermedad tumoral se les denomina factores de riesgo o agentes carcinógenos^{3,8}.

Para que interaccionen, esta convivencia de las personas con los factores de riesgo debe darse durante periodos de tiempo prolongados. Es decir, debe darse durante años, ya que para que el cáncer se origine deben producirse de cuatro a seis mutaciones o alteraciones genéticas celulares. Es por ello que el riesgo de padecer cáncer aumenta con los años³.

La naturaleza de los factores de riesgo puede ser variada. Se han encontrado factores de riesgo de diferentes tipos físicos, químicos y biológicos^{1,3,4}:

- Factores de riesgos físicos: dentro de los carcinógenos físicos se pueden encontrar las radiaciones ultravioleta, radiaciones ionizantes como los rayos X o radiaciones nucleares^{1,3,4,8}.
- Factores de riesgos químicos: como carcinógenos químicos aparecen contaminantes como los asbestos, los componentes del humo del tabaco, las aflatoxinas (contaminantes de los alimentos) o el arsénico amianto, benceno, cadmio, mercurio, níquel, plomo, hidrocarburos clorados, naftilamina. En general son carcinógenos relacionados con actividades industriales, de ahí que estén presentes fundamentalmente en países desarrollados^{1,3,4,8}.
- Factores de riesgos biológicos: las infecciones persistentes causadas por las bacterias, los parásitos o virus, como por ejemplo el Virus del Papiloma Humano (VPH), virus de la hepatitis B (VHB) o el

Helicobacter pylori) se clasifican dentro de los carcinógenos biológicos. Este tipo de carcinógenos cada vez son más relevantes, particularmente en los países más desfavorecidos. Actualmente se calcula que el 18% de los cánceres son atribuibles a estas infecciones persistentes^{3,4,8-11}.

La Organización Mundial de la Salud, a través del IARC, mantiene actualizada la clasificación y base de datos de los agentes cancerígenos.

Los principales factores de riesgo de cáncer están asociados a los hábitos de vida (conductuales y dietéticos) por lo que son modificables^{1,4}. Este aspecto es básico para la prevención. Aproximadamente un 30% de las muertes por cáncer se deben a un índice de masa corporal elevado, una dieta no adecuada con ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol^{1,4}. El exceso de peso, la obesidad, consecuencias de una dieta malsana o inactividad física, consecuencia de determinados hábitos de vida no adecuados, son responsables de unas 274.000 defunciones anuales por cáncer^{1,4}. El consumo de tabaco causa aproximadamente 1,8 millones de defunciones anuales por cáncer, es decir el 60%. Principalmente ocurre en países de ingresos medios-bajos. Este factor de riesgo es el más importante. A nivel mundial, es la causa del 20% de las muertes por cáncer en general y alrededor del 70% de muertes por cáncer de pulmón^{1,4}. Por último, cabe nombrar el alcohol. Su excesivo consumo es el causante de unas 351.000 defunciones anuales por cáncer^{1,4}.

En 2008, a nivel mundial, de los 12,7 millones de casos nuevos de cáncer, aproximadamente 2 millones se asociaron a las infecciones como agente externo, lo que supone el 16,1% de los casos. Viendo su distribución según los países, cerca del 80%, es decir rondando los 1,6 millones, se dieron en países en desarrollo, el resto entre los países más desarrollados^{1,4,5}.

Tabla 3. Estrategias de prevención ante determinados agentes carcinógenos y tipos de cáncer.

Tipo de cáncer	Agente carcinógeno	¿Cómo prevenirlo?
Cáncer de piel	Radiaciones ultravioleta	Tomar adecuadamente el sol
Cáncer de pulmón, de riñón, mesotelioma, de hígado, de piel	Cromo, níquel, cobalto, asbesto, plomo, arsénico	Seguir medidas de seguridad en el trabajo según CEEC
Cáncer de pulmón y testículo	Hidrocarburos aromáticos policíclicos (humo de tabaco, hollín, alquitrán, petróleo...)	Evitar el consumo de tabaco y seguir medidas de seguridad en el trabajo (tabaco)
Cáncer de hígado, estómago	Nitrosaminas	Evitar el consumo excesivo de ahumados y embutidos
Cáncer de cuello uterino	VPH	Consultar con el ginecólogo (diagnóstico precoz)
Cáncer de hígado	VHB	Cumplir el calendario de vacunación y, para población de riesgo, utilización de jeringuillas desechables y preservativo en las relaciones sexuales según CEEC
Cáncer de estómago	Helicobacter pylori	Tratamiento antibiótico según CEEC

CEEC: Código Europeo contra el cáncer

Tomado de la Asociación Española contra el Cáncer (aacc). Disponible en:
<https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/ELCANCER/Paginas/Posiblescausas.aspx>

Las infecciones se centraron fundamentalmente en las ocasionadas por *Helicobacter pylori*, VHB, virus de la hepatitis C y VPH. Éstos son responsables de cerca de 1,9 millones de casos^{1,4,5,11}. La infección por VPH transmitido por vía sexual es la responsable de unas 235.000 defunciones anuales por cáncer de cuello uterino.

En cuanto a los agentes carcinógenos en el entorno laboral, generalmente químicos, cabe mencionar que causan al menos 152.000 defunciones por cáncer^{1,4}.

El saber de los factores de riesgo y el conocimiento de su evitabilidad, al menos en algunos de ellos, pone de manifiesto la posibilidad de la reducción de la incidencia y control del cáncer implementando medidas, según la evidencia científica, dirigidas a la prevención (Tabla 3), su detección temprana y tratamiento^{3,8}.

Se estima que, de las 7,5 millones de muertes por cáncer en 2008, cerca del 20% fueron debidas a una infección de base que potencialmente era prevenible y con posibilidad de tratamiento^{1,4,5}.

2.4 Métodos diagnósticos

Uno de los aspectos más relevantes, como resultado de la práctica médica diaria, es el establecimiento de un diagnóstico, ya que de éste va a depender la instauración del tratamiento y el pronóstico del paciente. Sin embargo, no siempre es posible alcanzarlo fácilmente. El proceso hacia su definición puede ser complejo, apareciendo en el camino, un gran número de fuentes de incertidumbre^{9,10,12,13} para el profesional sanitario.

Las variaciones biológicas propias de los pacientes, en ocasiones bastante apreciables, los síntomas de las enfermedades que frecuentemente son compartidos por diferentes enfermedades, el instrumental usado, que no siempre es preciso o la información del propio paciente que suele ser subjetiva y poco concreta, complican el proceso y hace que el profesional clínico deba apoyarse en otras fuentes de información como la historia clínica, la exploración física y pruebas complementarias o pruebas diagnósticas, entendidas éstas como la herramienta utilizada para disminuir la “incertidumbre” en cuanto al diagnóstico se refiere^{9,10,12,13} y para establecer estrategias en cuanto a la toma de decisiones clínicas.

La necesidad de herramientas cuantitativas que contribuyan a dirigir racionalmente la toma de decisiones se ha hecho indispensable, de ahí que el uso de pruebas diagnósticas para la detección y evaluación de las diferentes enfermedades en la práctica médica, haya crecido notablemente y, en la actualidad, su tendencia es al incremento exponencial. En realidad, se trata de obtener información, a través de pruebas y test diagnósticos con el propósito de orientar al profesional sanitario hacia un adecuado diagnóstico clínico, la elección del tratamiento y la monitorización de éste y de la enfermedad propiamente dicha, partiendo de la premisa de que el profesional clínico hará un uso racional de los distintos instrumentos y procedimientos para conseguirlo^{12,13}. Por consiguiente, a la hora de hacer un diagnóstico de cáncer, el profesional clínico deberá realizar determinadas pruebas, similares a las de otras enfermedades, además de recoger toda la información relevante sobre los antecedentes del paciente, propios y familiares, así como los hábitos de vida y una exploración física exhaustiva, como actividades prioritarias^{3,8,10}.

Actualmente, no existe una prueba única y fiable por la cual se pueda diagnosticar el cáncer de forma precisa. Existe una gran variedad de métodos diagnósticos que habrá que utilizar para descartar que se trate de otra patología con síntomas similares. No obstante, cuanto más se conoce sobre el origen y desarrollo del cáncer, más se perfeccionan estos métodos,

apareciendo más y nuevas herramientas diagnósticas aunque a muchas de ellas todavía les queda acopiar una mayor evidencia científica^{1,3}.

Según las técnicas de investigación, los actuales métodos diagnósticos se podrán clasificar en pruebas analíticas (a través del análisis de una muestra de un fluido biológico), pruebas de imagen y estudio de tejidos mediante biopsia o citología^{3,8,10}.

2.4.1 Pruebas analíticas

Las pruebas analíticas, generalmente, son las primeras solicitadas en función de los síntomas y sospecha diagnóstica que tenga el facultativo. Algunos puntos a resaltar dentro de este apartado son^{2,3,8,12-15}. Las pruebas variarán dependiendo de que la muestra sea de uno u otro tipo de fluido del cuerpo, puede ser de la sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, del líquido pleural, de heces o del exudado nasofaríngeo. El análisis de sangre es la prueba más frecuente.

Son múltiples y variadas las sustancias que se pueden medir, encontrándose entre ellas los marcadores tumorales. Éstas son sustancias que generalmente se determinan en sangre y cuya elevación por encima de lo normal se ha relacionado con la presencia de algunos tumores malignos. Suelen ser proteínas específicas expresadas por los genes en el tejido, sangre u otros fluidos corporales. La medición del nivel de los marcadores tumorales puede ser útil para el diagnóstico de algunos tipos de cáncer¹²⁻¹⁵, cuando se realiza en combinación con otras pruebas.

Algunos análisis de marcadores tumorales también analizan el ADN en busca de mutaciones génicas que se asocian a determinados cánceres, como el gen EGFR (en cáncer de pulmón) o el gen BRAF (en melanoma y cáncer colorrectal)^{2,14,15}.

También existen otros análisis, denominados multigénicos (análisis de expresión génica de múltiples parámetros) que se usa en el pronóstico y planificación de los tratamientos, como el sello de 21 genes en el cáncer de mama^{2,14,15}. Este tipo de análisis es relevante ya que determinadas mutaciones específicas heredadas parece que contribuyen a la formación tumoral. Algunas de estas pruebas son el BRCA1 o el BRCA2 en la formación del cáncer de ovario o mama.

No obstante, también se deben incluir otras pruebas bioquímicas rutinarias como las transaminasas para valorar función hepática, la fosfatasa alcalina que es un indicador sensible tanto de metástasis hepáticas como óseas; o la elevación de la enzima lacticodeshidrogenasa (LDH)^{2,15} se produce tanto en presencia de metástasis hepáticas como de tumores con una fracción de crecimiento muy elevada.

El estudio hematológico completo también es importante². Se puede hacer el recuento sanguíneo completo, que mide el tamaño, la cantidad y la madurez de diferentes glóbulos que se encuentran dentro de un volumen específico de sangre. Variaciones importantes en las características de los glóbulos rojos, así como en su cantidad, tamaño y madurez podrían alertar sobre la presencia de un problema.

Otro análisis relevante es el proteinograma^{2,14,15}, que valora el estado nutricional del paciente y la presencia de paraproteínas monoclonales muy características del mieloma múltiple entre otras enfermedades.

2.4.2 Pruebas de imagen

Son pruebas importantes ya que, al permitir obtener imágenes del interior del cuerpo, facilitan la localización, tamaño y extensión de la enfermedad. Dentro de este tipo de pruebas se pueden encontrar^{3,8,12,14,16}:

- **Radiografía.** Son las pruebas de imagen más sencillas y frecuentes. La imagen se obtiene usando rayos X, que el cuerpo absorbe en mayor o menor grado según la estructura y el órgano. Dependiendo del tipo de radiografía que se realice, será necesario utilizar una mayor o menor cantidad de radiación. Lo mismo ocurre dependiendo del órgano del que se quiera obtener la imagen.

Cada radiografía aporta una imagen y en función de si la imagen muestra o no una alteración podría sugerir la presencia de un tumor. La radiografía es útil y específica para el diagnóstico de metástasis pulmonares y torácicas. También es de elección en la detección de lesiones óseas ya que, aunque es menos sensible que otras (como la tomografía), permite el diagnóstico diferencial entre el carácter lítico, blástico o mixto de la lesión.

- **Radiografía de contraste.** Es una variedad de las anteriores. Consiste en la administración previa al paciente de un contraste radiológico. Con ello, se pueden llegar a conseguir imágenes más nítidas e incluso visualizar algunos órganos que, en caso de no usar dichos contrastes, sería bastante difícil verlos.

Se denomina contraste radiológico a cualquier sustancia usada para mejorar la visibilidad de estructuras u órganos del cuerpo cuando se está realizando una prueba de imagen. Entre los medios de contraste más comunes se encuentran el sulfato de bario y algunos compuestos orgánicos yodados. Éstos se administran por las vías en que mejor se distribuyen por la estructura que está en estudio.

- **Tomografía computarizada.** También denominada TAC, TC o escáner. Es una técnica que, al igual que la radiografía convencional, utiliza rayos X para crear imágenes informatizadas tridimensionales, de mayor resolución. Se obtiene una imagen compuesta por distintos planos o cortes transversales, horizontales y verticales, de la zona

corporal en estudio, lo que posibilita detectar más fácilmente posibles alteraciones o tumores. Esta técnica es más sensible, aunque menos específica, que la radiografía simple para el diagnóstico de metástasis pulmonares y torácicas. Es la técnica de elección para evaluar lesiones hepáticas y pulmonares. Además se usa en los casos de tumores con una elevada tendencia inicial a producir metástasis en los pulmones, en el cáncer de testículo, sarcomas y coriocarcinomas, entre otros. Es una prueba que permite valorar los tres aspectos de la diseminación tumoral, localización del tumor primario, la afectación ganglionar y la existencia de metástasis. Igualmente se utiliza en la detección y determinación del estadio del cáncer de páncreas, renal, y masas suprarrenales, aunque a veces, es necesario administrar un contraste para mejorar la visión de algunas estructuras como, por ejemplo, las vías urinarias.

- **Resonancia magnética nuclear (RMN).** Es una prueba bastante similar a la anteriormente descrita, aunque con una mayor capacidad de diferenciación entre tejidos. Además esta técnica presenta una mayor resolución para la valoración de tejidos blandos y sarcomas. Emplea un campo magnético potente para generar imágenes informatizadas detalladas de tejidos con densidades similares, como pueden ser tejidos blandos como el cerebro, vasos sanguíneos, tendones, músculos. Tiene una mayor sensibilidad que el TAC para detectar masas intracraneales y afectación de estructuras adyacentes. Es la técnica de elección en la médula espinal y lesiones vertebrales. Además se presenta como una de las mejores alternativas de imagen para el estudio de la pelvis femenina, carcinoma endometrial y cáncer de cérvix, destacando su mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico diferencial entre metástasis hepáticas y hemangiomas.
- **Ecografía.** Es una prueba que emplea ondas de sonido de alta frecuencia que impactan en los diferentes órganos, siendo reflejadas o absorbidas, en función de las diferentes densidades. Las ondas

reflejadas, en respuesta al eco que producen, son recogidas, generándose la imagen de la estructura en estudio. ¿Esta técnica permite diferenciar entre masas sólidas y líquidas, por lo que facilita la detección de tumores. Es relevante en el estudio de vísceras abdominales. También es útil en la determinación de afectación ganglionar de ciertos cánceres como el melanoma y tumores de cabeza y cuello, el cáncer de mama, etc. Dentro de esta técnica se han desarrollado algunas variantes:

- Ecografía endoscópica, con mayor precisión prequirúrgica en aquellos cánceres accesibles para el endoscopio (no estenosantes o no alejados más de 5 cm de la luz visceral), como pueden ser el de recto, próstata, cáncer de esófago o gástrico.
- Ecografía intraoperatoria, con mayor sensibilidad que el TAC para el diagnóstico de metástasis hepáticas, estando especialmente indicada en la resección de dichas metástasis.
- **Gammagrafía.** Es una prueba de imagen que utiliza sustancias radiactivas o radioisótopos para su realización. Lo que se mide es la radioactividad que desprenden estos compuestos, generándose un mapa del órgano o tejido que se está estudiando. La información que se obtiene es más de la función corporal que la estructura anatómica en sí.

La administración del radioisótopo puede ser por vía oral o vía intravenosa y el tipo de radioisótopo y la cantidad que se administra variará dependiendo de la zona del cuerpo que se vaya a estudiar.

Algunos ejemplos pueden ser el yodo para la gammagrafía tiroidea, el tecnecio para la gammagrafía ósea, el galio para valorar la respuesta al tratamiento en linfomas y en el sarcoma de Ewing, o el uso de octeótrida para el diagnóstico y respuesta al tratamiento de tumores

neuroendocrinos. La gammagrafía permite ver las zonas sanas y las alteraciones, incluso lesiones muy pequeñas, morfológicas y de funcionamiento de las células. Es por eso que es una prueba usada con frecuencia para conocer la posible afectación oncológica del hueso por la enfermedad. También es útil en el cáncer de mama, próstata, pulmón y riñón.

- **La tomografía computerizada de emisión de fotones (SPECT) y la tomografía de emisión de Positrones (PET).** Son dos pruebas por imagen similares a la gammagrafía, de la que se diferencian en el isótopo utilizado. La imagen se crea en función de la actividad metabólica de las células. Son pruebas que quedan reservadas para el estudio de órganos y lesiones de complicada visión, como puede ser la valoración de la extensión de la enfermedad oncológica, donde la actividad de las células es elevada.

Ambas técnicas siguen en desarrollo e investigación para su validación en el uso de diferentes patologías. Actualmente, la SPECT es sensible para el diagnóstico de metástasis óseas tempranas y para la diferenciación tanto en sistema nervioso central como en hígado de lesiones y la PET en nódulos pulmonares solitarios de dudosa etiología, tumores cerebrales y valoración de respuesta al tratamiento de quimioterapia.

- **Endoscopia.** Es una técnica que permite ver directamente, a través de una pantalla, el interior de un órgano o cavidad. Se introduce un tubo largo y flexible, dotado de luz y una pequeña cámara acoplada en el extremo que explora el interior del cuerpo. Permite visualizar bastante bien algunas zonas poco accesibles por otros medios, permitiendo además la toma de muestras, en caso sospechoso, e incluso permite la realización de pequeñas intervenciones. Son indispensables desde el punto de vista de Oncología.

La introducción del tubo en el cuerpo se puede llevar a cabo mediante orificios naturales (boca, ano, nariz, etc.) o realizando una incisión previa (cavidad abdominal). Dependiendo de la cavidad a estudiar, la endoscopia recibe diferentes nombres:

- **Gastroscoopia (o esofagogastroscoopia).** Permite la evaluación del aparato digestivo alto, esófago y estómago, así como el diagnóstico histopatológico y control postquirúrgico del cáncer esofágico y gástrico.
- **Laparoscopia.** También considerada técnica quirúrgica, permite explorar la cavidad abdominal, detectar implantes peritoneales y obtener histología de los tumores. Además, es una técnica fundamental en el estudio de extensión del cáncer de ovario, ente otros.
- **Colonoscopia.** Permite ver el interior del colon y recto, es una técnica relevante para el diagnóstico histopatológico, localización del cáncer colorrectal y el seguimiento de la enfermedad.
- **Broncoscopia.** Es importante en el estudio de bronquios y pulmones. Permite diagnosticar y estratificar el cáncer de pulmón, a la vez que se puede hacer una toma de muestra tanto de forma directa como a través de la pared del árbol bronquial. También es útil en la evaluación prequirúrgica del cáncer esofágico).
- **Ecoendoscopia.** Con esta técnica se puede obtener información exacta del grado de invasión parietal y afectación ganglionar de la neoplasia. Su utilidad está clara en el estudio de extensión del cáncer de esófago, recto y próstata.

- **Mediastinoscopia.** Con esta prueba se estudian adenopatías pretraqueales, hiliares y mediastínicas, que podrían condicionar el tratamiento y el diagnóstico de masas mediastínicas.

2.4.3 Análisis microscópico de tejidos

Sin duda, el estudio microscópico, junto con la observación macroscópica, de la pieza de resección quirúrgica de la zona lesionada o del tumor es el procedimiento que ofrece una mayor información. Cabe resaltar algunos aspectos relevantes respecto de este tipo de análisis^{2,3,8-10,12-14}.

- El análisis microscópico es una prueba diagnóstica que se suelen utilizar para confirmar o descartar que se trate de un cáncer, tras la sospecha de lesión maligna. Generalmente, estas pruebas proporcionan un diagnóstico de certeza. Se estudia, a escala microscópica, las células o tejidos de donde se sospecha la lesión. El estudio histológico puede comprender: microscopia óptica con hematoxilina-eosina, histoquímica, inmunohistoquímica, microscopia electrónica, determinaciones de receptores hormonales, etc. Y es uno de los factores pronósticos más importante que va a condicionar el tratamiento de la enfermedad. Para ello, es necesario tomar una muestra. La muestra se puede recoger mediante un frotis que arrastre células, en este caso la prueba se denomina citología, o del tejido, en cuyo caso se llama biopsia. En los últimos años se ha desarrollado considerablemente la toma de muestras por punción-aspiración con aguja fina. Esta técnica evita la toma de muestra de forma agresiva, permitiendo realizar el diagnóstico de tumores hepáticos, neoplasias de páncreas, riñón, tumores periféricos, de pulmón etc., así como el diagnóstico de la naturaleza de la lesión en estudio.

- Las técnicas especializadas como la inmunohistoquímica, pruebas de laboratorio en la que se usan anticuerpos para identificar ciertos antígenos en una muestra de tejido, detectan la existencia de diferentes proteínas, y permiten establecer el origen, procedencia y funcionalismo de las diferentes células. Es una técnica en la que el anticuerpo se une a una sustancia radiactiva o un tinte que hace que se revela la reacción. Este procedimiento se usa para ayudar a diagnosticar y clasificar, de forma correcta, las enfermedades, distinguir entre diferentes tipos de cáncer, conocer el pronóstico y, en algunos casos de cánceres, determinar el tratamiento correcto como en el caso del cáncer de mama o algunos linfomas.

Actualmente existe un panel elevado de anticuerpos específicos para diferentes patologías como linfomas, tumores de hígado, pulmón, de ganglio, sarcomas, cáncer de mama, cánceres de origen linfoide, mesoteliomas, tumores germinales, tumores de piel, etc.

El resultado del análisis inmunohistoquímico es más fiable si se realiza con muestras de tejido congelado o fresco, que si se ha conservado con productos químicos o cera.

- Otras técnicas relevantes son las técnicas moleculares que permiten conocer la información genética usando los denominados marcadores moleculares o genéticos que señalan las diferentes regiones del genoma, permitiendo así evidenciar variaciones en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) de un individuo. A estas variaciones se denominan polimorfismos. Se pueden estudiar mediante técnicas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para estudios moleculares y, técnicas de hibridación que tienen aplicación en la detección de fragmentos de ADN que constituyen marcadores genéticos.

Un marcador genético o molecular es un segmento de ADN con una ubicación física identificable en un cromosoma y cuya herencia se puede rastrear. Para ello es necesario estudiarlos durante la división celular, especialmente durante la metafase. Por lo que para conseguirlo, en el laboratorio se induce químicamente la división celular, mediante los cultivos celulares, de muestras como linfocitos de sangre periférica, biopsias de tejido y células de líquido amniótico.

2.5 Los marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son sustancias biológicas producidas en general por las células y que comparten una asociación con las células cancerosas^{2,15,17,18}. Su naturaleza puede ser variable, desde proteínas, glicoproteínas, enzimas, hasta hormonas o antígenos carcinoembrionarios. Estas sustancias pueden ser producidas por las mismas células cancerosas o por otras células del cuerpo como respuesta al cáncer o a ciertas afecciones benignas, aunque en menor concentración. Son moléculas detectables en diferentes fluidos biológicos (sangre, orina, materia fecal, tejido de tumores o en otros tejidos o líquidos del cuerpo) y pueden dar información de interés clínico sobre la enfermedad neoplásica aunque su concentración también depende de la variabilidad biológica del paciente^{2,15,17-20}.

A mayor número de células cancerosas, mayor tamaño del tumor o mayor invasión locorregional y por consiguiente, mayores serán las concentraciones del marcador tumoral correspondiente. Igualmente estas concentraciones aumentarán si además al marcador tumoral le es fácil llegar a la circulación. Esto puede ser por una mayor vascularización de la zona, una mejor localización intracelular o tener un mecanismo de liberación más sencillo²¹. A los marcadores tumorales que se detectan específicamente en sangre se les conoce como marcadores tumorales séricos y comparten una asociación con

las células cancerosas.

Han sido muchos los marcadores tumorales que en los últimos tiempos se han ido incorporando al panel de solicitudes desde su descubrimiento^{17,22-24}. El primer marcador tumoral fue descrito por Henry Bence-Jones, durante el siglo XIX, cuando notificó la precipitación de una proteína en la orina acidificada de un paciente con mieloma múltiple. Actualmente se conoce como proteína de Bence-Jones²² y es una inmunoglobulina monoclonal de cadena ligera y constituye un marcador biológico de malignidad con significado clínico importante en el diagnóstico y seguimiento de las gammopatías monoclonales, especialmente del mieloma múltiple, detectándose en más del 80 % de los pacientes. Posteriormente a este hallazgo, se descubrieron otros marcadores asociados a otras patologías malignas, de los cuales se vio que incrementaban sus concentraciones séricas en presencia de estas enfermedades. Entre ellos, cabe destacar determinadas hormonas como la gonadotropina coriónica, o proteínas y enzimas, como la fosfatasa ácida, que fue el primer marcador tumoral para el cáncer de próstata. Ya en los años sesenta del pasado siglo se descubrieron la alfafetoproteína y el antígeno carcinoembrionario, marcadores que aún continúan vigentes en la práctica médica, dando paso posteriormente, a otros marcadores tumorales como el antígeno carbohidrato 125 (CA125), el antígeno carbohidrato 15.3 (CA15.3) y el antígeno carbohidrato 19.9 (CA19.9)^{22,24-26}. Ya en la década de los ochenta se incorporaron con funciones de marcador tumoral otras moléculas como los oncogenes y genes supresores de tumores y otras alteraciones cromosómicas^{15,17,24-26}.

En general, el uso de los marcadores tumorales se ha extendido enormemente en los últimos años, posiblemente por su accesibilidad, facilidad de medida y bajo coste, a pesar de las limitaciones que éstos tienen, ya que no existe el marcador ideal.

Tres son las limitaciones principales del uso de los marcadores tumorales^{2,24,27-29}.

- Existen situaciones benignas que cursan con un aumento de las concentraciones de algunos marcadores tumorales, por tanto, aunque la existencia de una concentración elevada de un marcador puede sugerir la presencia de cáncer, este hecho solo, no es suficiente para diagnosticar cáncer, ya que algunas patologías no oncológicas cursan también con incrementos de las concentraciones de determinados marcadores tumorales, además del propio estado fisiológico del paciente. Es por ello, por lo que se combinan con otras pruebas complementarias para asegurar el diagnóstico.
- No todas las personas que tienen un tipo particular de cáncer tendrán una concentración elevada de un marcador de tumores asociado con ese cáncer.
- No se han identificado marcadores tumorales para cada tipo de cáncer, algunos marcadores están asociados con un solo tipo de cáncer, mientras que otros están asociados con dos o más tipos de cáncer; tampoco existe un marcador de tumor "universal" que pueda detectar cualquier tipo de cáncer.

Así, teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, un marcador ideal sería aquel que sea altamente específico para un determinado tumor o grupo de tumores, de tal manera que se eviten resultados falsos positivos; que se pueda usar en la prevención, es decir, que permita la detección del cáncer aun con enfermedad oculta, antes de que se presenten las manifestaciones clínicas; y además debe ser muy sensible, de tal manera que se eviten resultados falsos negativos. Como complemento a estas especificaciones, cabría esperar que, en la práctica clínica, éste fuese barato, de fácil medida, accesible para los pacientes y con buena relación coste-efectividad, correlacionándose con el tumor, su agresividad y evolución^{2,24,30}.

Hasta el momento, ninguno de los marcadores tumorales disponibles en la práctica médica cumple todos estos requisitos. Esto no quiere decir que no

tengan su utilidad clínica, al contrario, solo indica que para poder interpretar los resultados asociados a los diferentes marcadores tumorales, así como tomar decisiones en base a ellos, deberá tenerse en cuenta todas sus limitaciones, es decir, debe tenerse clara la utilidad de cada uno de los marcadores tumorales disponibles.

2.5.1 Clasificación de los marcadores tumorales

La clasificación de los marcadores tumorales no es nada sencilla, son numerosas las moléculas existentes, además de presentar diversas características y origen. Esta heterogeneidad ha hecho que, en la práctica, la clasificación se pueda realizar desde diferentes puntos de vista, que a su vez pueden variar dependiendo de los diferentes autores.

No obstante, en líneas generales los marcadores tumorales se podrían clasificar por un lado siguiendo un criterio tradicional, según su origen, y por otro lado, posiblemente un enfoque más interesante, sería el basado en su utilidad clínica, sensibilidad o especificidad^{15,17-21,28-34}.

Teniendo en cuenta el origen de los marcadores tumorales y en función de su estructura química, de forma general, estos marcadores biológicos podrían dividirse en dos grandes grupos en función del tipo de células por los que sean producidos, subdividiéndose a su vez en base a su naturaleza (Tabla 4). Estos dos grandes grupos diferencian los marcadores tumorales que pueden ser producidos por células del propio tumor de los que son producidos por células no tumorales pero asociadas a la presencia del tumor^{15,17-21,28-32}.

Dentro del primer grupo, es decir marcadores tumorales producidos por el propio tumor, se encuentran la mayoría de los que se utilizan actualmente.

Entre ellos cabe destacar:

Tabla 4. Clasificación tradicional de los marcadores tumorales

Clase	Tipo	Marcadores	
Derivados del tumor	Antígenos oncofetales	-AFP -CEA	
	Antígenos oncoplacentarios	-β-HCG -SP-1	
	Antígenos tisulares	• Glucoproteínas	-SCC -PSA -S-100 -pro-GRP -MIA
		• Mucinas	-CA125 -CA15.3 -CA19.9 -CA50 -CA 72.4) -MCA
		• Hormonas	-Tg -Calcitonina -Catecolaminas -ACTH -ADH -PTH -5-HIAA
		• Enzimas	-NSE -PAP -LDH -PHI -GGT -FA
		• Citoqueratinas	-TPA -CYFRA 21.1 -TPS
		• proteínas oncogénicas y oncogenes	-TP53 -HER-2/neu -RAS -MYC -BRCA-1 -BRCA-2
		• Inmunoglobulinas	-componentes monoclonales
Derivados de células asociadas al tumor	Proteínas de fase aguda	-PCR -Ferritina -beta-2-microglobulina	
	Moduladores del sistema inmune	-Citocinas (interleucinas, TNF...)	

- antígenos oncofetales que aparecen durante el periodo embrionario, mostrándose con bajos niveles en edades adultas como la alfafetoproteína y el antígeno carcioembrionario,
- antígenos oncoplacentarios: producidos por la placenta, como la Gonadotropina Coriónica Beta-Humana (β -HCG) y la Beta-1-glicoproteína (SP-1, específica del embarazo)
- Antígenos tisulares: presentes en los tejidos y pasan al torrente sanguíneo. Dentro de este grupo se puede encontrar, en función de su estructura:
 - Glicoproteínas: como el antígeno de células escamosas (SCC), y antígeno prostático específico (PSA), proteína S-100, péptido asociado a la gastrina (pro-GRP) y antígeno inhibidor del melanoma (MIA).
 - Mucinas, son complejos macromoleculares como el antígeno carbohidrato 125 (CA125), antígeno carbohidrato 15.3 (CA15.3), antígeno carbohidrato 19.9 (CA19.9), antígeno carbohidrato 50 (CA50), el antígeno carbohidrato 72.4 (CA72.4) y antígeno mucínico asociado al cáncer de mama (MCA).
 - Hormonas como, tiroglobulina, calcitonina, catecolaminas, hormona adrecorticotropa (ACTH), hormona antidiurética (ADH), hormona paratiroidea (PTH) y ácido 5 hidroxindolacético (5-HIAA).
 - Enzimas: enolasa neuronal específica (NSE), fosfatasa ácida prostática (PAP), la enzima láctico deshidrogenasa (LDH), enzima eritrocitaria Fosfohexosaisomerasa (PHI), la gamma glutamil transpeptidasa (GGT), enzima fosfatasa alcalina (FA)

- Citoqueratinas antígeno polipeptídico tisular (TPA), antígeno CYFRA 21.1, antígeno polipeptídico tisular específico (TPS)
- Proteínas oncogénicas y oncogenes como la proteína p53 (TP53) y la proteína producida por el gen c-erb-2 (HER-2/neu), proteínas RAS, genes MYC, genes BRCA-1 y BRCA-2
- Inmunoglobulinas como componentes monoclonales

Dentro del segundo grupo, es decir, producidos por otras células pero en asociación a la presencia del tumor, se pueden encontrar proteínas de fase aguda como la proteína C-reactiva (PCR), la ferritina o el péptido beta-2-microglobulina y moduladores del sistema inmune como citocinas (factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas, ...).

La otra forma de clasificación es en función de su utilidad, atendiendo a la perspectiva de la sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales cancerosos^{17-21,28-34}. Ésta es más interesante, ya que uno de los criterios básicos que se le pide a un marcador ideal^{2,3}, es que solo sea producido por las células.

Para que un examen de detección sea útil, deberá tener una muy alta sensibilidad (capacidad para identificar correctamente a los sujetos que tienen la enfermedad, es decir pacientes con tumor y que den resultados positivos) y especificidad (capacidad para identificar correctamente las personas que no tiene la enfermedad, es decir personas sanas con resultado negativo)²⁹⁻³⁵. Son dos características intrínsecas de las pruebas diagnósticas que informan de su validez antes de conocer el resultado¹⁷⁻²¹.

Si un examen es altamente sensible, identificará a la mayoría de personas con enfermedad; es decir, tendrá muy pocos resultados negativos falsos. Si un examen es altamente específico, solo un número pequeño de sujetos tendrá un resultado positivo pero que no tiene la enfermedad^{17-21,29-35}; en otras palabras, tendrá muy pocos falsos positivos.

Así considerando que los marcadores tumorales no son sustancias producidas sólo por células cancerosas y que la diferencia entre patologías malignas y benignas es solo en función de la concentración del marcador, es decir una diferencia cuantitativa, con este segundo enfoque se pueden diferenciar tres grupos de marcadores (Tabla 5), los de alta sensibilidad y especificidad, los de sensibilidad y especificidad variable y los MT con sensibilidad variable y baja especificidad^{17-21,29-35}.

Tabla 5. Clasificación de los marcadores tumorales según sensibilidad y especificidad

De muy elevada especificidad y sensibilidad	De sensibilidad y especificidad variable	De baja especificidad
β -HCG	PSA	PHI
calcitonina	Tiroglobulina	LDH
HE4	AFP	TPA
	CEA	TPS
	CA 19.9	CYFRA 21-1.
	CA125	
	CA15.3	
	CA72.4	
	S-100	
	Pro-GRP	
	NSE	
	SCC	
	CA50	

Los **marcadores tumorales de alta sensibilidad y muy alta especificidad** son aquellos marcadores que, aunque pueden presentarse y detectarse en diferentes situaciones fisiológicas, en ausencia de estas situaciones o cuando existen incrementos importantes, su manifestación es indicativa de la presencia de un tumor maligno^{10,18,29-34}. Dentro de este grupo se pueden encontrar la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica beta (β -HCG) y la calcitonina. La primera, en condiciones normales se produce por la placenta y durante el embarazo muestra altos niveles y la segunda es producida en condiciones normales por las células C del tiroides.

Los **marcadores tumorales de sensibilidad y especificidad variable** son aquellos cuyos niveles varían sustancialmente en función del estadio del tumor, es decir, presentan una sensibilidad y especificidad baja en los estadios iniciales, mostrando concentraciones apenas perceptibles y similares a personas sanas o con patologías benignas. Sin embargo, en estadios avanzados, las concentraciones de los marcadores tumorales muestran valores compatibles con tumores malignos, mostrando una especificidad intermedia o elevada^{10,18,29-34}. Este grupo incluye la mayoría de marcadores tumorales usados en la práctica clínica, entre ellos se encuentran la AFP, CEA, CA19.9, CA125, CA15.3, CA72.4, la enolasa neuronal específica, el antígeno asociado a células escamosas o el péptido asociado a la gastrina (Pro-GRP). También el antígeno específico de la próstata y la tiroglobulina.

Los **marcadores tumorales con sensibilidad variable y baja especificidad** son aquellos cuya sensibilidad varía dependiendo del estadio de la enfermedad, pero su especificidad es baja y no cambia ni en las fases avanzadas de la enfermedad, siendo indistinguibles, a pesar de su elevada actividad, de la que puede encontrarse en diversas enfermedades como la hepatitis, neumonías o infarto agudo de miocardio. Dentro de este grupo se incluyen las enzimas glicolíticas (PHI, LDH) o citoqueratinas (TPA, TPS y CYFRA 21-1). La principal aplicación de este tipo de marcadores es el pronóstico de la enfermedad y su evolución terapéutica^{10,18,29-34}.

En general, los marcadores biológicos de cáncer no son organoespecíficos, por lo que su aumento se puede producir en presencia de diferentes tipos de cánceres o tumores. Son muchos los marcadores tumorales que aun siendo considerados un referente para un determinado órgano, pueden elevarse sus niveles, además de para el tumor en el órgano específico, en muchas otras neoplasias por lo que no debe extrañar observar su aumento en pacientes con otros tumores^{18,29-35}.

Únicamente podrían considerarse como organoespecíficos la tiroglobulina (sintetizada por las células foliculares de la glándula tiroidea), la calcitonina (producida por las células C del tiroides) y el PSA (producido por las células epiteliales de la próstata), aunque la organoespecificidad de estos dos últimos también es limitada^{18, 29-35}.

2.5.2 Utilidad de los marcadores tumorales

En función de los criterios anteriormente expuestos se determina la utilidad clínica de cada uno de los marcadores tumorales. Éstos, en función de sus características de sensibilidad y especificidad se pueden usar para^{15,17-21,28-40}:

- Screening o cribado: se usarán para la valoración del riesgo o susceptibilidad a padecer una enfermedad, en sujetos sanos o en fases tempranas de dicha enfermedad en sujetos que la presentan pero que todavía no ha sido diagnosticada. Un ejemplo de marcador con indicación de cribado es el PSA.
- Diagnóstico de enfermedad: Aunque los marcadores tumorales en general no son diagnósticos, pueden proporcionar información que contribuya al proceso de diagnóstico, en especial cuando hay una sospecha de malignidad. Así servirán para diferenciar entre las enfermedades benignas y los cánceres. También, dentro de una enfermedad maligna, servirán para diferenciar entre diferentes

procesos oncológicos. Un ejemplo, sería la Enolasa Neurona específica (ENE) que ayuda a diferenciar entre células pequeñas y mayores en el cáncer pulmonar. El valor diagnóstico de un marcador tumoral dependerá de la prevalencia de la enfermedad en la población que se considere y de la sensibilidad y especificidad del marcador tumoral.

- Pronóstico: se usarán para predecir si un paciente responderá al tratamiento prescrito, si podrá haber recidivas, la evolución clínica y el tiempo de supervivencia. Un ejemplo será la AFP, en los que una mayor concentración del marcador supondrá un peor pronóstico para los pacientes con cáncer de ovario o con tumor germinal.
- Seguimiento o detección de recaídas o de actividad tumoral incipiente: Se utilizarán para detectar signos tempranos de que sugiera una reaparición de la misma enfermedad, a través de determinaciones periódicas del marcador. Está bien documentado²⁸⁻⁴⁰ que la monitorización seriada de las concentraciones de los marcadores tumorales séricos post-terapia puede proporcionar una evaluación temprana de la recurrencia de la enfermedad, en ocasiones hasta meses antes de que esto sea clínicamente evidente. Casi cualquier marcador serviría como ejemplo de seguimiento, aunque el CA15.3 es un representante en el cáncer de mama.

En la tabla 6 se recogen algunos ejemplos de los marcadores tumorales más usados y su principal aplicación en la práctica clínica.

Cabe reiterar que, actualmente, no existe el marcador ideal. Además, no se dispone de un marcador tumoral específico para cada tipo de cáncer y, aunque una concentración elevada de un marcador tumoral puede sugerir la presencia de cáncer, tal como se ha comentado anteriormente, existen situaciones benignas que también cursan con ese aumento^{15,17-21,28-41}.

Tabla 6. Marcadores tumorales más usados y su utilidad principal según tipo de cáncer.

Marcador Tumoral	Órgano/cáncer	Cribado	Diagnóstico	Pronóstico	Seguimiento
AFP	Hígado, testículo	+	+++	+	+++
CA125	Ovarios		+	++	+++
CEA	Colon, adenocarcinoma		+	++	++/+++
β-HCG	Testículos, carcinoma coriónico		++	+++	+++
MUC1 (CA15.3, etc.)	Mama, ovario			+	+++
NSE	Pulmón de células pequeñas, tumores neuroendocrinos		+	++	+++
PSA	Próstata	++	++	++	+++
Tg	Tiroides		+	+	+++
proGRP	Pulmón de células pequeñas		+	+	+++

Por ello numerosas organizaciones y sociedades científicas, como la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)^{20,35}, la Academia Nacional de Bioquímica Clínica (NACB)⁴² o el Grupo Europeo de Marcadores Tumorales (EGTM)¹⁹ dan recomendaciones sobre la utilidad y aplicaciones de los marcadores tumorales. Éstas coinciden en que, a excepción de alguna molécula, no existe evidencia clara de su utilidad en el diagnóstico de enfermedades, aunque sí, en el seguimiento de la enfermedad, en el establecimiento de la extensión tumoral antes del tratamiento, monitorización del tratamiento y en la estimación del pronóstico^{18-20,35-46}.

2.5.3 Principales Marcadores Tumorales

Son muchos los marcadores tumorales existentes para la determinación de tumores y patologías oncológicas, algunos de uso más frecuente y otros más específicos y actuales.

A continuación se recogen solo algunos de los marcadores tumorales que son más frecuentemente utilizados en la práctica clínica de forma general. Sin embargo, su inclusión en la cartera de servicios del Laboratorio Clínico y la frecuencia de uso de cada uno de ellos depende también del ámbito de actuación clínica.

Para la descripción general de todos estos marcadores se ha tenido en cuenta toda la bibliografía referenciada hasta este momento, además de incorporar evidencia más reciente y otras nuevas guías de práctica clínica⁴²⁻⁵⁰. Así mismo, se ha incluido bibliografía concreta de cada marcador tumoral descrito en su apartado correspondiente. Ésta irá referenciada junto al nombre de la molécula avalando el contenido específico de la misma.

2.5.3.1 Alfa-fetoproteína

El marcador tumoral alfa-fetoproteína (AFP)⁵¹⁻⁵³ es una glicoproteína de 591 aminoácidos y un 4% de carbohidratos, con un peso molecular de unos 70kD. La síntesis se realiza a nivel fetal, comenzando en el saco vitelino y posteriormente a través del hígado e intestinos fetales, alcanza el máximo de concentración a las 13 semanas, disminuyendo posteriormente de forma gradual hasta el nacimiento.

La AFP es la proteína principal durante los primeros tres meses de vida del niño, disminuyendo a partir del primer año hasta niveles muy bajos. Es una de las principales proteínas carcinoembrionarias junto con el CEA. Su vida media plasmática es de 5-6 días. Los niveles durante el embarazo son muy elevados, alcanzándose valores 25-30 veces del valor normal en adultos. En los neonatos la concentración de alfafetoproteína también es muy elevada. Puede detectarse por diferentes técnicas analíticas como la inmunolectroforesis y electroforesis, a través de una muestra de sangre.

Su función es similar a la de la albúmina en adultos, siendo la del transporte de diferentes sustancias como hormonas esteroideas, iones (zinc o cobre), ácidos grasos no esterificados, bilirrubina, etc.

La utilidad principal de la alfafetoproteína es la determinación de sus niveles en el carcinoma hepatocelular. Los valores de AFP son anormales en el 80% de los pacientes con carcinoma hepatocelular. También aparecen niveles elevados en tumores cerebrales con origen en células germinales, en tumores testiculares (no seminoma) y ováricos. También aparece con concentraciones más elevadas en cánceres de vías biliares y neoplasias del seno endodérmico. Igualmente, pueden mostrar incrementos moderados en cánceres gastrointestinales, especialmente los gástricos.

La causa más frecuente de falsos positivos son: cirrosis hepática, hepatopatías benignas agudas, hepatopatías infecciosas como la hepatitis, toxicidad hepática por paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos,

anestésicos y otros medicamentos. También incrementan los niveles otros problemas hepáticos como abscesos, atresia de vías biliares, etc. Otra causa importante de falsos positivos es la tirosinemia hereditaria y ataxia teleangiectasia.

La vigilancia de los niveles de este marcador se usa como factor pronóstico o para realizar el seguimiento de los cánceres que elevan su concentración. Algunos autores⁵¹⁻⁵³, también le asignan valor diagnóstico, utilizándose para el diagnóstico precoz en grupos de alto riesgo.

2.5.3.2 Antígeno carcinoembrionario

El antígeno carcinoembrionario (CEA)⁵⁴⁻⁶² es una molécula perteneciente a la familia de las inmunoglobulinas, de origen fetal, está presente en la membrana citoplasmática de numerosas células glandulares. Fue descubierta por Gold⁵⁵ en cultivo de células metastásicas de cáncer colorrectal en 1965. Es una glicoproteína con un 45-60% de carbohidratos, con un elevado peso molecular (180kD). Su función fisiológica no se conoce bien aunque, por su semejanza a las inmunoglobulinas, podría ser el reconocimiento o mecanismo de adhesión celular.

El antígeno carcinoembrionario es producido en pequeñas cantidades en individuos sin neoplasia, apareciendo elevaciones importantes de los niveles relacionados principalmente con cáncer de colon. Con una sensibilidad en las fases tempranas del 25% y alcanzándose una sensibilidad del 75% en las fases más avanzadas. Aunque también pueden detectarse, tras el análisis en sangre, incrementos en numerosos tumores epiteliales como neoplasias de estómago y páncreas, de la glándula mamaria, en cáncer de pulmón, de cérvix, ovario, tiroides, hígado, hueso, cabeza y cuello.

Las causas más frecuentes de falsos positivos son: la cirrosis hepática, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otros

problemas pulmonares como neumonías y tuberculosis, enfermedades digestivas como colitis ulcerosa, diverticulitis, enfermedad de Crohn o pancreatitis, poliposis colónica, pacientes con quistes ováricos o hipertiroidismo. También se muestran valores incrementados de CEA en sujetos con hábito tabáquico.

El uso principal de esta molécula es para monitorizar el cáncer colorrectal, gastrointestinal y otros adenocarcinomas, determinar pronóstico, así como el diagnóstico precoz de recidivas en el cáncer de mama y evaluación del tratamiento.

2.5.3.3 Gonadotropina Coriónica Beta-Humana

La hormona glicoprotéica denominada Gonadotropina Coriónica Beta-Humana (β -HCG)^{51-53,60,63} está sintetizada por células de la placenta y consta de dos subunidades (alfa y beta) unidas no covalentemente. Su peso molecular es aproximadamente 36kD. En sujetos sanos no se detecta, salvo en las mujeres durante la gestación. Su síntesis se inicia en los primeros días tras la fecundación, doblando sus niveles cada 2-4 días, alcanzando su concentración máxima durante la semana 12 del embarazo y volviendo a disminuir dichos niveles hasta el nacimiento.

En las muestras sanguíneas, los niveles de β -HCG se muestran incrementados en pacientes con tumores trofoblásticos, en tumores testiculares no seminomatosos y en tumores derivados de células germinales, con una sensibilidad de hasta el 85%. También se han encontrados aumentos moderados de los niveles séricos en pacientes con tumores gástricos y pulmonares.

Algunas causas de falsos positivos, además del embarazo, puede darse con el consumo de marihuana o la presencia de niveles elevados de la hormona luteinizante (LH), por bajos niveles de testosterona. Así mismo, con algunas

otras patologías autoinmunes, fallo renal o úlceras duodenales o cirrosis hepática.

Con este marcador tumoral también pueden aparecer falsos negativos, particularmente en las pruebas de orina por la ingesta de gran volumen de líquido y consumo de medicamentos como diuréticos, tranquilizantes, hipnóticos o algunos antihistamínicos.

Su uso principal es el diagnóstico y monitorización de tumores de células germinales no seminomatosos, coriocarcinomas, lunares hidatiformes, Igualmente se usa en el pronóstico de los tumores de células germinales.

2.5.3.4 Antígeno de células escamosas

El antígeno de células escamosas (SCC)^{56,64-67} es una subfracción glicoprotéica del antígeno tumoral T4, con un peso molecular de 48kD. Este antígeno pertenece a la familia de los inhibidores de las serinproteasas que puede detectarse inmunohistoquímicamente en el tejido escamoso de la vulva, exocérnix, pulmón, esófago, piel y ano, cuando existen células cancerosas. Actualmente, mediante técnicas de clonación genética, se han identificado dos zonas SCCA1 y SCCA2 que pueden detectarse en suero y que aportan una mayor información. Aunque este marcador predomina en células escamosas también se ha mostrado, aunque en menor concentración, en neoplasia no escamosa como adenocarcinoma de pulmón o de páncreas.

Se han detectado falsos positivos asociados a patología renal crónica y enfermedades dermatológicas (pénfigo, psoriasis o eccemas). También incrementan los niveles problemas hepáticos y derrames de etiología no neoplásica o tuberculosa. En pacientes con cáncer de cérvix, la sensibilidad del SCC se relaciona con el estadio de la enfermedad, oscilando del 16-31% en estadios iniciales de la enfermedad hasta casi el 90% en la última fase.

La determinación de los niveles del marcador SCC es útil en la monitorización

de carcinomas de células escamosas y diagnóstico precoz en recidivas. Según algunos autores, también ayuda en el diagnóstico de pacientes con neoplasias escamosas de diverso origen como exocérnix uterino, pulmón, cabeza y cuello.

Como otros marcadores, por su poca especificidad, debe manejarse con cautela.

2.5.3.5 Antígeno prostático específico

El antígeno prostático específico (PSA)^{60,64,68-70} es una glicoproteína, proteasa de serina, con peso molecular de 36 kD, producida por la glándula prostática y secretada al líquido seminal y el 90% pasa al torrente sanguíneo. Tiene una actividad enzimática y fluidificante.

Aunque también es expresado por otros tejidos como las lesiones benignas y malignas de la mama, el PSA se considera un marcador tumoral específico de la próstata, habiéndose comprobado que incrementos séricos importantes de este marcador son casi exclusivos del cáncer de próstata. Puede llegar a alcanzar una sensibilidad del 75%.

Sin embargo, pueden aparecer falsos positivos en el caso de inflamación de la próstata o Hiperplasia Benigna de Próstata (HPB), en la que las células de la próstata crecen y bloquean el flujo de la orina. Se han descrito otras situaciones que también cursan con aumento de sus concentraciones como son la prostatitis o una manipulación reciente de próstata (dentro de las últimas seis semanas), en un examen rectal también por eyaculación dentro de las 48 horas anteriores a realizarse la prueba, por algunos ejercicios vigorosos que puedan afectar a la próstata como montar en bicicleta. También algunos medicamentos pueden influir en el incremento de sus niveles en sangre como algunos quimioterápicos, particularmente la ciclofosfamida y metotrexato. Además, es necesario recordar para evitar los

falsos positivos, los hombres mayores son más propensos a tener falsos positivos que los más jóvenes.

Por otro lado, también existen situaciones que pueden producir disminución de los niveles del PSA como algunos tratamientos para la HBP como el finasteride. Por último, hacer mención a que los hombres afroamericanos tienen niveles más elevados de concentración sérica que la media europea y los hombres asiáticos niveles más bajos.

A pesar del uso de esta prueba para detectar el cáncer de próstata, su valor para los hombres que no tienen síntomas de cáncer de próstata sigue siendo objeto de debate. Los resultados iniciales de los dos grandes estudios aleatorizados y controlados, el Estudio de Exámenes de Detección de Cáncer de Próstata, de Pulmón, Colorrectal y de Ovarios (PLCO) y el Estudio Europeo aleatorizado de Exámenes de Detección de Cáncer de Próstata⁷⁰⁻⁷⁵, indicaron que las pruebas de PSA solo llevaron a una reducción pequeña del número de muertes por cáncer de próstata. Además, parece que no está claro si los beneficios del examen de detección con PSA superan los perjuicios de las pruebas de diagnóstico y de los tratamientos resultantes por cánceres que en muchos casos nunca habrían de poner en peligro la vida de un hombre.

Actualmente su uso está definido para el diagnóstico, cribado, control evolutivo del cáncer de próstata y detectar recurrencias de recidivas después del tratamiento.

2.5.3.6 Proteína S-100

La proteína S-100 (S-100)^{64,76-78} se aisló por primera vez en el cerebro bovino. Es una proteína ácida intracelular, de bajo peso molecular, fijadora del calcio y con estructura dímica. Se localiza principalmente en el sistema nervioso central, células gliales y de Schwann, melanocitos, células de Langerhans, músculo esquelético miocardio y tejido renal. Su función, aunque

no ha sido claramente definida, se asocia a la división celular, diferenciación y mantenimiento del citoesqueleto.

La proteína S-100 se eleva fundamentalmente, de forma anormal, en el melanoma maligno. Además ayuda a la diferenciación de otras patologías no neoplásicas, donde su concentración, además, se relaciona con el estadio tumoral.

Las causas más frecuentes de falsos positivos, son las lesiones cerebrales, enfermedades autoinmunes y del hígado e insuficiencia renal.

La vigilancia de sus niveles se usa para realizar el control y seguimiento de la evolución del melanoma maligno, determinar su pronóstico y ver la respuesta al tratamiento.

2.5.3.7 Enolasa Neuroespecífica

La enzima glicolítica Enolasa Neuronespecífica (NSE)^{56,64,79-85} está formada por la combinación de dos subunidades gamma, con un peso molecular de 87 kD. Este dímero es propio de las neuronas y células neuroendocrinas. Este marcador, como la mayoría de ellos, pertenece al grupo de marcadores tumorales de sensibilidad y especificidad variable.

Niveles elevados de este marcador tumoral se encuentran en el suero de pacientes con carcinoma de células pequeñas de pulmón y en otros tumores neuroendocrinos como el tumor carcinoide, tumor de Wilms o gastrinoma y neuroblastomas, así como en algunos sarcomas.

Es necesario tener cuidado en el análisis para evitar los falsos positivos ya que aparecen también concentraciones elevadas en enfermedades hepáticas y pulmonares (principalmente infecciosas), insuficiencia renal y hemorragias cerebrales, isquemia cerebral y muestras sanguíneas hemolizadas (ya que los hematíes son ricos en enolasa).

La principal utilidad de la NSE es el seguimiento de los pacientes con carcinomas de pulmón indiferenciados de células pequeñas (CICP) en tratamiento quimioterápico (con sensibilidad y especificidad elevadas), también es utilizada como factor pronóstico tanto en los carcinomas no de células pequeñas (NCICP) como en los CICP. En el neuroblastoma los niveles séricos de este marcador se podrían correlacionar con el estadio de la enfermedad, pudiendo tener un valor pronóstico.

2.5.3.8 Péptido asociado a la gastrina

El péptido asociado a la gastrina (GRP)^{64,79,84-88} es un neuropéptido liberador de gastrina y tiene una gran importancia en la diseminación metastásica por mecanismos autocrinos o por la interacción entre células. Sin embargo, como tal, presenta una gran inestabilidad en sangre, lo que dificulta su medida. De ahí que para el análisis en el laboratorio clínico y su correspondiente medida se recurra al pro-GRP, porción carboxiterminal del GRP, que presenta gran estabilidad en sangre. Está clasificado como marcador de sensibilidad y especificidad variable.

Este marcador presenta niveles elevados en el suero de pacientes con CICP, tumor carcinoide, tumor de Wilms y neuroblastoma. Aunque parece presentar una mayor sensibilidad que el marcador anteriormente descrito NSE para carcinomas de CICP, por lo que se puede considerar de elección en esta patología.

Además, cabe reseñar que aunque también presenta falsos positivos en enfermedades crónicas, enfermedades hepáticas e insuficiencia renal, en los NCICP, éste presenta menos falsos positivos si se compara con el NSE. Entre otros aspectos, es importante destacar que no presenta interferencias con la hemólisis.

Un tema a debate es el uso conjunto de ambos marcadores, el pro-GRP y el

NSE, aunque algunos autores mantienen que ambos marcadores se complementan.

La principal utilidad es el seguimiento de los pacientes con CÍCP, aunque también es utilizada como factor pronóstico tanto en NCÍCP y CÍCP.

2.5.3.9 Antígeno inhibidor del melanoma

El antígeno inhibidor del melanoma (MIA)^{64,76-78} es una proteína soluble de peso molecular aproximadamente 11 kD. Esta proteína es secretada por las células del melanoma y por los condrocitos. La sensibilidad del MIA parece ser inferior a la de la S-100 en pacientes con melanoma maligno.

Diversos estudios han mostrado la relación entre MIA y el estadio o evolución de los pacientes con melanoma, como la proteína S-100. Existen autores que abogan porque una podría servir como complemento de otra.

Aunque se segrega fundamentalmente por células cancerosas, también aumenta sus niveles, dando falsos positivos, en hepatopatías e insuficiencia renal. También se observan concentraciones séricas más elevadas en personas jóvenes, al hacer la comparación con el resto de la población adulta.

Su principal aplicación es el seguimiento de los pacientes diagnosticados de melanoma maligno.

2.5.3.10 Antígeno carbohidrato 125

El antígeno carbohidrato 125 (CA125)^{56,60,64,88} es una mucina definida por anticuerpos monoclonales, descrita en 1981. Se encuentra asociado a una glicoproteína. Su peso molecular ronda los 200kD. Sintetizado por células de las estructuras derivadas de los conductos de Müller (trompas de Falopio, endocervix y fondo vaginal). Se expresa en el epitelio celómico durante el

desarrollo embrionario fetal. Este epitelio se alinea en las cavidades corporales y envuelve los ovarios.

Fundamentalmente se utiliza en el cáncer de ovario. Su sensibilidad es elevada. En las fases tempranas de la enfermedad puede llegar a una sensibilidad del 50%, alcanzándose el 85% en las fases más avanzadas. Los niveles de CA125 se correlacionan con la etapa clínica de la enfermedad, el tamaño del tumor y la supervivencia del individuo. El CA125 también se eleva en otras neoplasias no ginecológicas como el cáncer de páncreas, estómago, colon y mama.

Aunque las mujeres con cáncer de ovario a menudo tienen concentraciones séricas elevadas de CA125, un nivel incrementado de este marcador tumoral no siempre significa que se tenga cáncer de ovario. Precisamente es un marcador con elevado número de falsos positivos. Parte de ellos por estimulación de la superficie serosa, en los periodos de ovulación, durante la menstruación, durante el embarazo (líquido amniótico), en infecciones pulmonares y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). También en el síndrome nefrótico, cirrosis hepática, peritonitis, pancreatitis, derrames pleurales y pericárdicos, determinadas patologías ginecológicas, cuando existe retención de líquidos incluyendo la gestación, ascitis, quistes, endometriosis y miomas.

El principal uso del CA125 es la monitorización del cáncer de ovario, pulmón y cáncer endometriales. También en la determinación del pronóstico del paciente y después en el seguimiento de la quimioterapia. Algunos autores también mantienen que es una ayuda en el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo los resultados del estudio PLCO indicaron que el CA125, marcador que está elevado en mujeres con cáncer de ovarios pero que puede también estar elevado en mujeres con enfermedades benignas, no es suficientemente sensible o específico para que se use junto con la ecografía transvaginal para buscar cáncer de ovarios en mujeres con un riesgo ordinario de la enfermedad^{71,72}.

2.5.3.11 Antígeno carbohidrato 15.3

El antígeno carbohidrato 15.3 (CA15.3)^{57,58,61-64,89,90} es un antígeno mucínico mamario identificado por anticuerpos monoclonales. Posee un elevado peso molecular (250 kD) y elevada densidad, con alto contenido de hidratos de carbono.

Es un marcador con incrementos importantes en etapas avanzadas de carcinomas mamarios y ováricos, que se detecta fácilmente en muestras sanguíneas. No es un marcador específico, también aparece en otras neoplasias epiteliales como tumores endometriales y carcinomas no microcíticos pulmonares.

La sensibilidad de este marcador tumoral en el cáncer de mama oscila entre el 25-30% en los tumores locorregionales y el 75-85% en los tumores metastásicos.

El CA15.3 elevado es el primer signo de recidiva tumoral en el 50% de las pacientes con metástasis. La combinación de CEA y CA15.3 permite diagnosticar precozmente el 65% de las recidivas tumorales.

También aparecen concentraciones elevadas, presentando falsos positivos, en pacientes en tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos. También en enfermedades pulmonares infecciosas, enfermedades autoinmunes, quistes ováricos, enfermedades hepato-renales, trastornos benignos de la mama, derrames y anemia megaloblástica con deficiencia de vitamina B12.

La principal aplicación de estos marcadores tumorales es en el diagnóstico precoz de recidiva y en el control evolutivo y monitorización de carcinomas mamarios. También se utilizan para la monitorización del cáncer de pulmón de células no pequeñas y linfomas.

2.5.3.12 Antígeno carbohidrato 19.9

El antígeno carbohidrato 19.9 (CA 19.9)^{54,59,60,91-94} es un antígeno glicoprotéico complejo que incluye el determinante del grupo sanguíneo Lewis a, compuesto por el 85% de carbohidratos. Con peso molecular próximo a 1000kD. Fue aislado por primera vez en 1979, a partir de una línea celular de carcinoma colorrectal. Inicialmente denominado antígeno específico del colon (CSA), cambiando posteriormente su denominación, al obtener el anticuerpo monoclonal específico. Es un marcador que aparece en suero de sujetos sanos aunque con niveles ínfimos.

El antígeno CA19.9 se emplea fundamentalmente para el estudio de cánceres gastrointestinales y páncreas con una sensibilidad entre el 80-90%. Aunque también aparecen niveles incrementados en pacientes con carcinomas mucinosos y no diferenciados de ovario o en algunos tipos histológicos del cáncer de pulmón. También se expresan en cáncer de vesícula y conducto biliar. Los niveles elevados de este marcador no aparecen hasta que la enfermedad está avanzada.

Así mismo, aparecen incrementos de la concentración sérica, dando lugar a falsos positivos, en pacientes principalmente con insuficiencia renal y enfermedades hepáticas que cursan con colestasis y en pacientes con pancreatitis. Por esta razón es por la que algunos autores sostienen que este marcador no debería usarse en el diagnóstico diferencial de cáncer de páncreas. Igualmente aparecen incrementos séricos, dando falsos positivos, en algunas patologías benignas de pulmón, cálculos biliares, ictericia, enfermedad biliar, colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal.

La principal aplicación del CA19.9 es la monitorización de la enfermedad. Además el control sérico de los niveles ayuda en el pronóstico y evaluación del tratamiento.

Algunos autores mantienen el beneficio de la combinación de dos marcadores. Estos autores establecen que se puede usar el CA19.9 en el

carcinoma gástrico en combinación con el CEA y CA72.4; en neoplasias ováricas en combinación con el CA125; y en adenocarcinomas o carcinomas indiferenciados de células grandes pulmonares. En el cáncer colorrectal, algunos autores aconsejan su empleo junto con el CEA, si bien parece que el incremento de sensibilidad obtenido es escaso^{59,93,94}.

2.5.3.13 Antígeno carbohidrato 50

El antígeno tumoral carbohidrato 50 (CA50)⁹³⁻⁹⁶ estructuralmente es muy similar al CA19.9, al igual que su sensibilidad y especificidad. Fue descubierto en 1984.

Este antígeno se encuentra formando parte de los gangliósidos de la membrana celular. Como el CA19.9 y la mayoría de los marcadores no es organoespecífico.

Se emplea fundamentalmente para el estudio de cánceres de páncreas, cánceres gastrointestinales y de pulmón. Aunque también aparecen niveles incrementados en pacientes con carcinomas de cuello e hígado.

2.5.3.14 Antígeno mucínico asociado al cáncer de mama

El antígeno mucínico asociado al cáncer de mama (MCA)^{97,98} es un conjunto de glicoproteínas complejas relacionadas con las mucinas con alto contenido en carbohidratos de alto peso molecular. Se localiza principalmente en las células neoplásicas mamarias y presenta valores séricos elevados en pacientes con carcinomas mamarios, ováricos y pulmonares.

Desde el punto de vista estructural es un antígeno semejante al CA15.3, de ahí que algunos autores desaconsejen su uso simultáneo. Sin embargo, su uso es menor que el CA15.3. Al igual que éste, su principal utilidad se encuentra en el seguimiento clínico de pacientes con cáncer de mama, si bien

pueden detectarse niveles alterados en otras neoplasias epiteliales, principalmente en carcinomas de ovario, endometrio y en carcinomas no diferenciados de células pequeñas de pulmón

Como el marcador tumoral CA15.3, también da falsos positivos en pacientes con tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos. Así mismo aparecen concentraciones elevadas en enfermedades pulmonares infecciosas, enfermedades autoinmunes, quistes ováricos, enfermedades hepato-renales, trastornos benignos de la mama, derrames y anemia megaloblástica con deficiencia de vitamina B12.

La principal aplicación es en el diagnóstico precoz de recidiva y en el control evolutivo y monitorización de carcinomas mamarios.

2.5.3.15 Antígeno carbohidrato 72.4

El antígeno carbohidrato 72.4 (CA72.4)^{39,99,100} es una glicoproteína identificada por anticuerpos monoclonales. Posee un peso molecular de aproximadamente 48 kD. Es un marcador de especificidad intermedia. Sus niveles se elevan considerablemente cuando aparecen células cancerosas a nivel del tracto gastrointestinal, particularmente gástrico. Actualmente también se ha visto que aparecen concentraciones séricas incrementadas en el cáncer ovárico, cáncer de páncreas y el pulmonar. No existe evidencia de que sea mejor que los marcadores tumorales actualmente usados, pero puede que el CA72.4 sea valioso al utilizarse junto con otras pruebas. Aún se siguen realizando estudios sobre este marcador.

También aparecen incrementos de los niveles séricos en diferentes patologías no oncológicas, que pueden dar falsos positivos, como en procesos agudos, EPOC y también en pacientes en tratamiento con Antiinflamatorios No esteroideos (AINEs), corticoides e inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol.

Actualmente su aplicación principal es la monitorización y seguimiento de la enfermedad.

2.5.3.16 Tiroglobulina

La tiroglobulina (Tg)^{60,101,102} es una hormona glicoprotéica sintetizada por las células foliculares tiroideas. Es de elevado peso molecular 660 kD. Se sintetiza específicamente en el tirocito, constituyendo la matriz de proteínas donde se producen las hormonas tiroideas. Junto con el PSA se consideran, dentro de la clasificación de los marcadores, como de alta especificidad.

Sus niveles séricos dependen de la masa de tejido diferenciado, las presencia de lesión o inflamación del tiroides y el grado de estimulación del receptor de hormona estimulante del tiroides (TSH). Fundamentalmente se emplea en el cáncer folicular y papilar de tiroides.

Sin embargo un aumento de su concentración es un indicador de disfunción tiroidea, normalmente de causa benigna. También aparecen concentraciones elevadas en sangre del cordón y en recién nacidos. Así mismo da falsos positivos en mujeres embarazadas (especialmente en el último trimestre), tiroiditis subaguda, enfermedad de Graves, síndrome de Goiter, adenoma tiroideo tóxico y bocio, asociándose también al hábito tabáquico.

Su principal utilidad es la determinación de su concentración después de la cirugía, relacionándose cambios en sus niveles séricos con presencia de masa tumoral residual. Su aplicación también se extiende a la búsqueda de recidivas y en el seguimiento de la enfermedad

Algunos autores coinciden en que, dada su dificultad de medida y la posibilidad de la infravaloración, se debe determinar tanto la hormona como los autoanticuerpos, ya que puede dar falsos negativos.

2.5.3.17 Calcitonina

La Calcitonina¹⁰³⁻¹⁰⁷ es una hormona peptídica de peso molecular 3,6kD. Esta molécula se produce, en condiciones normales, por las células parafoliculares o células C del tiroides cuya función en el organismo es intervenir en la regulación de los niveles de calcio en sangre.

Se podría aumentar la sensibilidad de este marcador produciendo una estimulación de la secreción de calcitonina con la administración de calcio, permitiendo un diagnóstico precoz en pacientes de alto riesgo. Este marcador tumoral, calificado dentro del grupo de alta sensibilidad y especificidad, es el resultado tras la modificación del precursor denominado procalcitonina.

Se observan niveles incrementados en la mayoría de los cánceres medulares, apareciendo grandes concentraciones séricas en el cáncer medular de tiroides, cáncer de pulmón y el síndrome de Zollinger-Ellison.

Muestran concentraciones séricas elevadas, dando falsos positivos, también en algunas patologías no cancerosas como la anemia perniciosas, insuficiencia renal, hipercalcemia, hipergastrinemia y enfermedades inflamatorias agudas de pulmón. Además de otras relacionadas con el tiroides como la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves.

La aplicación principal de la calcitonina es el diagnóstico de la enfermedad, el seguimiento de la misma y el establecimiento del pronóstico. Así mismo se utiliza en la evaluación y la monitorización del tratamiento.

2.5.3.18 Antígeno polipeptídico tisular

El antígeno polipeptídico tisular (TPA)^{38,62,98,108-110} es una citoqueratina que se emplea como marcador tumoral. Es un antígeno similar a otros dos: el antígeno polipeptídico tisular específico (TPS) y el CYFRA 21-1. Las diferencias entre estos tres marcadores vienen definidas por la especificidad

de los anticuerpos utilizados en cada método. En este caso, los anticuerpos empleados en el TPA detectan las citoqueratinas 8, 18 y 19. Posee un peso molecular de 22kD. Aunque en el análisis sanguíneo no existe tal diferencia, los resultados son similares que cuando se usa TPS.

Es un antígeno oncofetal que está clasificado dentro de los marcadores tumorales de baja especificidad

Sus niveles aparecen aumentados principalmente en neoplasias epiteliales. También se han usado en el estudio de pacientes con cáncer de mama, de ovario, cáncer colorectal, broncopulmonares y de vejiga.

También aparecen incrementos en sus concentraciones séricas, dado lugar a falsos positivos, en determinadas enfermedades benignas como algunas patologías hepáticas, insuficiencia renal y enfermedades infecciosas.

Su principal uso es en la monitorización de la enfermedad y pronóstico de la misma, especialmente en el cáncer de vejiga y de pulmón. También se usan para la monitorización del tratamiento.

Algunos autores sostienen como aplicación la determinación de la extensión de la enfermedad antes del tratamiento y otros autores^{92,108} mantienen que es un indicador para el diagnóstico de cáncer de páncreas avanzado.

2.5.3.19 Antígeno polipeptídico tisular específico

El antígeno polipeptídico tisular específico (TPS)^{38,98,108-112} es otra citoqueratina, tal como se ha comentado en el apartado anterior, que se diferencia del TPA en los anticuerpos utilizados. El TPS detecta las citoqueratina 18 y 19. Aunque en el análisis sanguíneo los resultados que se obtiene son similares a los obtenidos con el marcador TPA. E igualmente que el TPA posee un peso molecular de 22kD. Está clasificado dentro del grupo de marcadores tumorales de baja especificidad.

Sus niveles aparecen aumentados principalmente en neoplasias epiteliales. También se han usado en el estudio de pacientes con cáncer de mama, de ovario, cáncer colorectal, broncopulmonares y de vejiga.

Así mismo, como ocurre con el TPA, aparecen incrementos séricos en enfermedades benignas, dando lugar a falsos positivos, como en patologías hepáticas, insuficiencia renal y enfermedades infecciosas.

Se usa para la monitorización y pronóstico de cáncer de vejiga, de pulmón y cáncer de mama. También se usa en monitorización y seguimiento de cáncer de mama y, al igual que con el TPA, determinados autores^{92,108} mantiene que es un indicador para el diagnóstico de cáncer de páncreas avanzado.

2.5.3.20 Antígeno CYFRA 21.1

Es antígeno CYFRA21.1 (CYFRA 21.1)^{56,108,112-115} se compone de fragmentos de citoqueratina 19, cuyo peso molecular es de unos 30 kD. Se diferencia de los dos anteriores en el anticuerpo usado. En este caso los anticuerpos usados detectan la citoqueratina 19.

Sufre incrementos importantes principalmente en el cáncer de pulmón, en el que se muestra como el marcador tumoral más sensible, predominando en los carcinomas de células no pequeñas, sin ninguna relación con los distintos subtipos histológicos. Además presentan concentraciones elevadas en neoplasias epiteliales, mesotelioma, algunos linfomas y sarcomas, cáncer de cérvix y cáncer de cabeza y cuello.

Es un marcador tumoral de baja especificidad, aunque comparado con CEA o NSE, parece más específico.

Presenta menor porcentaje de falsos positivos respecto de los otros dos, no obstante, presentan niveles incrementados en sangre en algunas patologías no cancerosas, dando lugar a falsos positivos. Algunas de estas son

enfermedades agudas (neumonías, sepsis, etc.) y crónicas (colestasis, enfermedad de Crohn), derrames, algunas patologías cutáneas sistémicas como el pénfigo y la psoriasis, enfermedades hepáticas como cirrosis hepática.

El control de sus niveles séricos se utiliza como factor pronóstico, además de utilizarse para determinar la eficacia del tratamiento y valorar recidivas, principalmente en cáncer de pulmón y de vejiga.

La mayoría de los estudios consideran que la determinación del marcador antes del tratamiento en el cáncer de pulmón tiene valor pronóstico y presenta elevada correlación con la respuesta clínica.

2.5.3.21 Proteína producida por el gen c-erb-2

La proteína producida por el gen c-erb-2 (HER-2/neu)^{64,116-121} es la porción externa de una oncoproteína cuyo peso molecular ronda los 185 kD. Normalmente está presente en la superficie celular con funciones en el crecimiento y proliferación celular. Realmente las siglas de HER-2, provienen de Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 y codifica el receptor para factores de crecimiento.

El análisis de la muestra puede dar niveles incrementados, principalmente, en cáncer de mama (sobrexpresado en el 15-30%), asociándose las concentraciones del marcador a hormonoindependencia y diseminación a distancia. Podrían también aparecer pequeñas elevaciones de las concentraciones séricas en cáncer de próstata, adenocarcinomas pulmonares o neoplasias con metástasis hepáticas.

Esta proteína rara vez se observa en patología benigna, aunque puede dar algún falso positivo en hepatopatía, insuficiencia renal y alguna patología ginecológica.

El control y seguimiento de sus niveles séricos ha mostrado utilidad especialmente en la selección del tratamiento (trastuzumab) y monitorización del mismo, así como del control evolutivo de la enfermedad y en la detección de recidivas en pacientes con sobreexpresión tisular. Algunos estudios también demuestran que se podría utilizar como marcador de recidivas en tumores con sobreexpresión.

2.5.3.22 Proteína Epididimal Humana

La proteína Epididimal humana 4 (HE4)¹²²⁻¹²⁶ cuyas siglas vienen del inglés Human Epididymis Protein 4, tiene un peso molecular 11kD. Es precursora de la proteína E4 que está involucrada en la función inmunitaria.

Habitualmente está presente en diferentes tejidos del tracto genital femenino y masculino. También en el epitelio respiratorio, túbulos distales renales, glándulas salivares y la mucosa del colon.

Presenta niveles incrementados de su concentración principalmente en cáncer de ovarios, carcinomas serosos y endometriales, no en tumores mucinosos. En menor proporción aumenta su concentración en cáncer de pulmón. También se expresa en el cáncer de mama, neoplasias gastrointestinales y urológicas. Presenta una mayor especificidad que el CA125.

Es un marcador que puede dar falsos positivos al incrementar sus niveles séricos en determinadas patologías como en la insuficiencia renal, derrames, hepatopatías, enfermedades pulmonares.

Se emplea fundamentalmente en el control de la enfermedad y seguimiento del cáncer de ovario, adenocarcinomas de endometrio y de pulmón. También tiene aplicación en la vigilancia de recidivas.

2.5.3.23 Cromogranina A

La cromogranina A (CgA)¹²⁷⁻¹²⁹ es una glicoproteína ácida e hidrofílica, con un peso molecular de 49kD. Pertenece a la familia de las graninas, presente en los gránulos cromafines de las células neuroendocrinas.

Es una proteína que se encuentra principalmente en la médula adrenal e hipófisis. También se presenta, aunque en menor proporción, en el páncreas, intestino delgado, estómago y otras glándulas endocrinas. Son proteínas importantes para la formación, función y regulación del contenido de los gránulos secretores, siendo precursores de péptidos con actividad biológica.

Los incrementos en los niveles séricos se corresponden con tumores neuroendocrinos, gastroenteropancreáticos, carcinoides, feocromocitomas, neuroblastomas ganglioneuromas y carcinoma de tiroides. También muestran concentraciones incrementadas en otras patologías neoplásicas.

Este marcador da lugar a falsos positivos en múltiples patologías agudas y crónicas como puede ser la hipertensión. Aunque la principal causa de falsos positivos es la insuficiencia renal. De la misma forma, da falsos positivos por sus concentraciones incrementadas en sepsis, gastritis atrófica y crónica, neumonía, cardiopatías, adenomas hipofisarios o hiperparatiroidismo. También pueden aparecer niveles aumentados en pacientes que estén en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

Su principal uso es la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad, en la monitorización y evaluación de la reacción al tratamiento y en la evaluación de la recidiva.

En las Tablas 7 y 8 se muestran el resumen de los marcadores tumorales descritos, sus indicaciones principales y falsos positivos más importantes, así como la selección del marcador tumoral en función de la patología tumoral.

Tabla 7(a). Indicaciones principales de los marcadores tumorales y situaciones no malignas que incrementan los niveles del marcador (falsos positivos)

Marcador tumoral	Indicaciones Principales	Otras Indicaciones	Falsos positivos
AFP	Cáncer hepatocelular, tumores ováricos y testiculares (no-seminoma)	Cáncer gástrico, tumor cerebral con origen en células germinales, cáncer de vías biliares y neoplasias del seno endodérmico.	Embarazo, enfermedad del hígado (hepatitis, cirrosis, en toxicidad hepática, abscesos...), enfermedad inflamatoria del intestino, tirsosinemia hereditaria y ataxia teleangiectasia
CA 15-3	Cáncer de mama y pulmón	Cáncer de ovarios, endometrial, vejiga, cáncer gastrointestinal y próstata.	Tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos, enfermedad del hígado (cirrosis, hepatitis), lupus, sarcoidosis, tuberculosis, lesiones mamarias no-cancerosas, derrames, anemia megalobástica
HE4	Cáncer de ovario, adenocarcinoma de endometrio	Cáncer de pulmón, cáncer de mama, neoplasias urológicas y gastrointestinales	Hepatopatías, derrames, insuficiencia renal, enfermedades pulmonares
CA50	Cáncer de páncreas	Carcinoma de pulmón, tumor gástrico, colon, cuello e hígado	
CA 19-9	Cáncer de páncreas,	Cáncer colorectal, hígado, estómago y cánceres de vías biliares	Pancreatitis, colitis ulcerosas, peritonitis, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación u obstrucción del conducto biliar, cirrosis hepática.

Tabla 7(b). Indicaciones principales de los marcadores tumorales y situaciones no malignas que incrementan los niveles del marcador (falsos positivos)

Marcador tumoral	Indicaciones Principales	Otras Indicaciones	Falsos positivos
CA125	Cáncer del ovario	Cáncer de mama, colorectal, cáncer de útero, cérvix, páncreas, hígado, pulmón	Embarazo, menstruación, endometriosis, quistes ováricos, fibromas, enfermedad inflamatoria de la pelvis, pancreatitis, cirrosis, peritonitis, efusión pleural, después de la cirugía o de la paracentesis
CEA	Cáncer colorectal	Neoplasias de estómago y páncreas, de mama, pulmón, vejiga, riñón, tiroides, cabeza y cuello, cérvix, ovarios, hígado, linfoma, melanoma, de hueso	Tabaquismo, pancreatitis, hepatitis, cirrosis hepática, insuficiencia renal, enfermedades digestivas, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, diverticulitis, enfermedad de Crohn o pancreatitis, hipertiroidismo, cirrosis, EPOC, neumonías y tuberculosis, enfisema, obstrucción biliar, pacientes con quistes ováricos
PSA	Cáncer de próstata		HBP, prostatitis, cistitis, uretritis, biopsias prostáticas, eyaculación, inflamación prostática nodular, consumo de ciclofosfamida y metotrexato.
β -HCG	Enfermedad trofoblástica, coriocarcinoma,	Tumores ováricos, de células germinales, testículo, hígado, estómago, páncreas, pulmón	Embarazo, consumo de Marihuana, niveles elevados de LH, algunas patologías como úlceras duodenales o cirrosis hepática

Tabla 7(c). Indicaciones principales de los marcadores tumorales y situaciones no malignas que incrementan los niveles del marcador (falsos positivos)

Marcador tumoral	Indicaciones Principales	Otras Indicaciones	Falsos positivos
NSE	Cáncer de pulmón de células pequeñas y tumores neuroendocrinos		Enfermedades hepáticas y pulmonares (principalmente infecciosas), insuficiencia renal y hemorragias cerebrales, isquemia cerebral y muestras sanguíneas hemolizadas
SCC	Cáncer de células escamosas de la vulva, exocérnix	Cáncer de pulmón, esófago, piel y ano	Patología renal crónica y enfermedades dermatológicas (pénfigo, psoriasis o eccemas). Hepatopatías y derrames de etiología no neoplásica
S-100	Melanoma maligno		Insuficiencia renal, lesiones cerebrales
MCA	Cáncer de mama	Carcinomas de ovario, endometrio y carcinomas no diferenciados de células pequeñas de pulmón	Tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos, enfermedad del hígado (cirrosis, hepatitis), lupus, sarcoidosis, tuberculosis, lesiones mamarias no-cancerosas, derrames, anemia megaloblastica
CA 72.4	Cáncer gástrico	Cáncer ovárico, cáncer de páncreas y pulmonar	Procesos agudos, EPOC, pacientes en tratamiento con AINEs, corticoides y omeprazol

Tabla 7(d). Indicaciones principales de los marcadores tumorales y situaciones no malignas que incrementan los niveles del marcador (falsos positivos)

Marcador tumoral	Indicaciones Principales	Otras Indicaciones	Falsos positivos
MI/A	Melanoma maligno		Hepatopatías, insuficiencia renal y personas jóvenes
Tg	Cáncer folicular y papilar de tiroides		Mujeres embarazadas (especialmente en el último trimestre), tiroiditis subaguda, enfermedad de Graves, síndrome de Goiter, adenoma tiroideo tóxico y bocio, asociándose también al hábito tabáquico
Calcitonina	Cáncer medular de tiroides	Cáncer de pulmón y síndrome de Zollinger-Ellison	Anemia perniciosa, insuficiencia renal, hipercalcemia, hipergastrinemia, enfermedad inflamatoria aguda de pulmón, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves
Cyfra-21.2	Cáncer de pulmón,	Neoplasias epiteliales, mesotelioma, algunos linfomas y sarcomas, cáncer de cérvix y cáncer de cabeza y cuello	Enfermedades agudas (neumonías, sepsis, etc.) y crónicas (colestasis, enfermedad de Crohn), derrames, algunas patologías cutáneas sistémicas (pénfigo y la psoriasis), cirrosis hepática
NSE	Carcinoma de células pequeñas de pulmón, tumores neuroendocrinos		Enfermedades hepáticas y pulmonares (principalmente infecciosas), insuficiencia renal y hemorragias cerebrales, isquemia cerebral y muestras hemolizadas

Tabla 7(e). Indicaciones principales de los marcadores tumorales y situaciones no malignas que incrementan los niveles del marcador (falsos positivos)

Marcador tumoral	Indicaciones Principales	Otras Indicaciones	Falsos positivos
pro-GRP	Carcinoma microcítico de pulmón, tumor de Wilms, neuroblastomas		Enfermedades hepáticas y pulmonares, insuficiencia renal
TPA	Neoplasias epiteliales	Cáncer de mama, ovario, colorectal, broncopulmonares y de vejiga	Insuficiencia renal, procesos agudos, hepatopatías y enfermedades infecciosas
TPS	Neoplasias epiteliales	Cáncer de mama, ovario, colorectal, broncopulmonares y de vejiga	Insuficiencia renal, procesos agudos, hepatopatías y enfermedades infecciosas
HER-2/neu	Cáncer de mama,	Cáncer de próstata, adenocarcinomas pulmonares o neoplasias con metástasis hepáticas	Insuficiencia renal, hepatopatía y alguna patología ginecológica.
CgA	Tumores neuroendocrinos,	Carcinoides, feocromocitomas, neuroblastomas, ganglioneuromas y carcinoma de tiroides.	Insuficiencia renal, patologías crónicas como hipertensión, sepsis, gastritis atrófica y crónica, neumonía, cardiopatías, adenomas hipofisarios, pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones hiperparatiroidismo.

Tabla 8. Selección de marcadores tumorales según patología tumoral.

Tipo de cáncer	Marcador tumoral de primera elección	Otros marcadores tumorales
Cáncer de pulmón de células pequeñas	Pro-GRP (localiz.) NSE (diseminados)	CgA, CEA, SCC, CA15.3, MCA
Cáncer de pulmón epidermoide	CYFRA 21.1	SCC, ProgGRP, CA15.3, CA50
Adenocarcinoma de pulmón	CEA	SCC, CA15.3, CA50,HER-2/neu
Melanoma maligno	S-100	MIA, NSE
Cáncer de páncreas	CA19.9	CEA,CA50,TPA,TPS, SCC CA72.4,CA125
Cáncer de riñón:		CA50, MCA
Tumores neuroendocrinos	Cromogranina A, NSE, ProGRP	
Cáncer de mama	TPA, CA19.9	CEA, CA15.3, Her2, CA125, MCA He4,
Cáncer gástrico:	CA19.9, CA 72.4	NSE, CEA, AFP, β -HCG ProGRP, CA125, CA50
Cáncer colorectal	CEA	CA19.9, TPA, CA125
Cáncer de vesícula y conductos biliares	CA19.9,	
Cáncer de vejiga	TPA, TPS	
Tumores germinales de ovario	AFP, β -HCG	He4, CA19.9

Tabla 8. Selección de marcadores tumorales según patología tumoral.

Tipo de cáncer	Marcador tumoral de primera elección	Otros marcadores tumorales
Cáncer de ovario (cáncer seroso)	CA125	HE4
Cáncer de ovario (cáncer mucinoso)	CEA	CA15.3, MCA, CA 72.4
Cáncer uterino (carcinoma epidermoide)	SCC	
Cáncer uterino (adenocarcinoma)	CA125	SCC, CEA, β -HCG, CYFRA21.1 HE4
Cáncer testicular	AFP, β -HCG	
Cáncer de próstata:	PSA (total y libre)	HER-2/neu
Carcinoma hepatocelular	AFP	Ferritina HER-2/neu
Cáncer de cabeza y cuello		CEA, SCC, Cyfra21.1, TPA
Cáncer de esófago		SCC, TPA, CEA
Cáncer de tiroides	Tg, CgA	
Cáncer medular	Calcitonina	
Neoplasias epiteliales	TPA, TPS	

2.5.3.24 Otros marcadores tumorales

En la actualidad existen un gran número de marcadores tumorales, entre los que se encuentran genes, determinadas mutaciones, cromosomas, etc. cuyos cambios pueden estar asociados a un proceso oncológico.

No obstante, estos marcadores de nueva aparición deben utilizarse con precaución, mientras estas asociaciones y su utilidad se evidencian en el tiempo, en comparación a los ya aceptados, sobre la base de una información sólida disponible en la literatura^{2,130-138}:

Algunos ejemplos de este tipo de marcadores tumorales se muestran a continuación:

a) Gen de fusión BCR-ABL

- Tipo de cáncer principal: Leucemia mieloide crónica
- Tipo de muestra: Sangre y médula ósea
- Principal aplicación: Para confirmar el diagnóstico y vigilar el estado de la enfermedad

b) Activador del plasminógeno urocinasa (uPA) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)

- Tipo de cáncer principal: Cáncer de mama
- Tipo de muestra: Tumor
- Principal aplicación: Para determinar el grado de malignidad del cáncer y guiar el tratamiento

c) Análisis de mutación del EGFR (HER1)

- Tipo de cáncer principal: Cáncer de pulmón de células no pequeñas
- Tipo de muestra: Biopsia del Tumor
- Principal aplicación: Para ayudar a determinar el tratamiento y el pronóstico
- Nota: Se debe utilizar cuando la persona diagnosticada es candidata al tratamiento con un inhibidor de EGFR.

d) Análisis de mutación del gen KRAS

- Tipo de cáncer principal: Cáncer colorrectal y cáncer de pulmón de células no pequeñas
- Tipo de muestra: Biopsia de tumor
- Principal aplicación: Para determinar si el tratamiento, con un tipo específico de terapia dirigida, es efectivo
- Nota: “Las guías NCCN (2009) recomiendan analizar el estado mutacional del gen KRAS en pacientes con cáncer colorectal metastásico en el momento del diagnóstico de la enfermedad, ya que es un factor altamente predictivo de la respuesta al tratamiento con anticuerpos anti-EGFR”

e) Marcador tisular CD20

- Tipo de cáncer principal: Linfoma no Hodgkin
- Tipo de muestra: Sangre
- Principal aplicación: Para determinar si el tratamiento con una terapia dirigida es el adecuado

f) Cromosomas 3, 7, 17 y 9p21

- Tipo de cáncer principal: Cáncer de vejiga
- Tipo de muestra: Orina
- Principal aplicación: Para ayudar en la vigilancia de recurrencia (recidiva) de tumores

g) Mutación BRAF (V600E)

- Tipo de cáncer principal: Melanoma cutáneo y cáncer colorrectal
- Tipo de muestra: Biopsia del tumor
- Principal aplicación: Para pronosticar la reacción a terapias dirigidas

h) Reordenación de genes ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)

- Tipo de cáncer principal: Cáncer de pulmón de células no pequeñas y linfoma anaplásico de células grandes
- Tipo de muestra: Tumor
- Principal aplicación: Para ayudar a determinar el tratamiento y el pronóstico

i) Receptor de estrógeno y receptor de progesterona

- Tipo de cáncer principal: Cáncer de seno
- Tipo de muestra: Tumor
- Principal aplicación: Para determinar si el tratamiento con terapia hormonal (como con tamoxifeno) es adecuado

j) Protooncogen KIT

- Tipo de cáncer principal: Tumor del estroma gastrointestinal y melanoma mucoso
- Tipo de muestra: Biopsia de tumor
- Principal aplicación: Para ayudar en el diagnóstico y dirigir el tratamiento
- Nota: KIT constituye un marcador específico y altamente sensible en el contexto de tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal

k) Proteína de matriz nuclear 22 (NMP22)

- Tipo de cáncer principal: Cáncer de vejiga
- Tipo de muestra: Orina
- Principal aplicación: Para vigilar la reacción al tratamiento
- Nota: Debido a su baja especificidad no debe usarse sin descartar primero la presencia de una enfermedad genitourinaria benigna u otra patología diferente del cáncer de vejiga

l) Sello de 5 proteínas

- Tipo de cáncer principal: Cáncer de ovarios
- Tipo de muestra: Sangre
- Principal aplicación: Para evaluar la masa pélvica antes de la intervención.

m) Sello de 21 genes

- Tipo de cáncer principal: Cáncer de mama
- Tipo de muestra: Biopsia de tumor
- Principal aplicación: Para evaluar el riesgo de recurrencia (recidiva)

n) Sello de 70 genes

- Tipo de cáncer principal: Cáncer de mama
- Tipo de muestra: Tumor
- Principal aplicación: Para evaluar el riesgo de recurrencia (recidiva)

Actualmente y dado que los marcadores tumorales no son tan ideales como cabría esperar, las investigaciones en el área de oncología están siendo dirigidas hacia la proteómica (estudio de la estructura, función y patrones de expresión de las proteínas) con el propósito de encontrar aquellos marcadores infalibles en la identificación de la enfermedad en sus primeras fases, pudiéndose incluso utilizar como cribado².

Las investigaciones también se encaminan a evaluar patrones de expresión génica con el propósito de determinar su capacidad para ayudar en el establecimiento del pronóstico de un paciente o su reacción tras el tratamientos aplicado. Un ejemplo de estas investigaciones lo compone el estudio TAILORx: Estudio de la terapia hormonal con o sin quimioterapia de combinación en el tratamiento de mujeres que han tenido cirugía para el cáncer de mama con ganglios negativos) patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos².

2.6 Uso adecuado de los marcadores tumorales

La mejora de la calidad en los Sistemas de Salud engloba aspectos tan esenciales como efectividad, eficiencia, continuidad, satisfacción, equidad, accesibilidad o adecuación. Más recientemente se ha incluido el concepto de Seguridad del Paciente, que aunque no es nuevo, sí se muestra como uno de los principales empeños de los Sistemas Sanitarios para la mejora continua de la calidad en la atención y el fomento de la excelencia clínica¹³⁹⁻¹⁴².

Bajo este enfoque de calidad y de seguridad, se han puesto en marcha herramientas que buscan facilitar la toma de decisiones, orientando mediante algoritmos, recomendaciones o guías de práctica clínica¹⁴³⁻¹⁴⁵. Los protocolos, guías y recomendaciones pretenden minimizar la variabilidad en la práctica clínica, asegurando una atención de calidad, incorporando además la promoción e impulso hacia prácticas seguras, especialmente en un contexto socioeconómico demandante de prestaciones, con el propósito de la búsqueda de la optimización de los recursos¹⁴⁶⁻¹⁴⁹.

2.6.1 Guías de práctica clínica

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un “conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes”¹⁵⁰. Esta definición corresponde a una actualización, realizada en 2014 por el grupo de expertos de *Guíasalud* a nivel nacional, respecto de la propugnada por Instituto de Medicina de Estados Unidos en 1990¹⁵¹, en la que se enunciaba como “el conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática, para ayudar a los

clínicos y a los pacientes en el proceso de la toma de decisiones, sobre cuáles son las intervenciones más adecuadas para resolver un problema clínico en unas circunstancias sanitarias específicas”.

La nueva definición, establecida por Guíasalud, incluye conceptos más claros sobre evidencia científica, seguridad del paciente, minimización de variabilidad y optimización de recursos. Aspectos imprescindibles en la mejora de la calidad asistencial¹³⁹⁻¹⁴².

El gran desarrollo que está experimentando la ciencia, la investigación y la innovación biomédica, así como el avance de las comunicaciones y la tecnología, junto con el desarrollo e implementación de numerosas aplicaciones, que permiten el acceso a un gran volumen de información, hace que se tenga que modificar el modo en que el profesional se enfrenta al día a día de la práctica clínica. Facilitar la labor asistencial diaria es uno de los propósitos de las GPC^{144,145}. Con ellas se pretende minimizar la incertidumbre de estos profesionales en el momento de la toma de decisiones y por consiguiente reducir la variabilidad clínica y los riesgos para el paciente, así como la mejora en el uso de los recursos sanitarios^{150,152}.

El uso de los marcadores tumorales no está exento de esta problemática. Desde su descubrimiento, el número y conocimiento ha evolucionado ampliamente, llegando a convertirse en prueba de rutina por su facilidad de medida, coste no elevado y facilidad de acceso^{2,28-49,153}.

Sin embargo este uso tan extendido no siempre se ajusta a las recomendaciones, dando lugar a consecuencias indeseables en el paciente, ya que del uso de los marcadores tumorales y de los resultados tras su análisis el profesional sanitario toma decisiones que repercuten en el paciente^{147,153-156}. Por ello, la importancia de disponer de recomendaciones, en su mayoría por las principales sociedades científicas, que se materializan muchas de ellas en las diferentes GPC^{121,151,156-162} en el uso de los marcadores tumorales.

El objetivo prioritario de las GPC es ayudar a los profesionales a asimilar, evaluar e implementar el elevado volumen de información científica disponible. Surge de la necesidad de enfrentarse a una evidente variabilidad en la práctica clínica tanto entre los diferentes ámbitos de actuación, Atención Primaria y Atención Hospitalaria, como entre los profesionales sanitarios y áreas geográficas. Esta variabilidad puede inducir un uso inadecuado de los marcadores tumorales, con la consecuente ineficiencia, que deriven en resultados o tratamientos inapropiados con riesgo para los pacientes, así como importantes desigualdades en la utilización de los recursos sanitarios como ocurre en otros ámbitos¹⁶³⁻¹⁷¹.

2.6.2 Seguridad del paciente

Los grandes avances científicos en medicina durante los últimos años han mejorado el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de numerosas patologías. Sin embargo, este gran desarrollo conlleva una mayor complejidad de la tecnología, aumento del número de técnicas y una mayor variabilidad de recursos que implican un incremento en el riesgo de la asistencia sanitaria, así como posibles daños innecesarios para el paciente por lo que se consideran inaceptables dentro de este ámbito y en comparación con otras actividades. Pero, al mismo tiempo, está demostrado que además de acarrear consecuencias graves en los pacientes, los problemas de Seguridad del Paciente^{139,140} durante la asistencia sanitaria, generan un elevado coste asistencial y económico, minando asimismo la confianza del paciente en los profesionales sanitarios y en el sistema¹⁷⁰⁻¹⁷².

Así, la Seguridad del Paciente es uno de los objetivos fundamentales de los sistemas sanitarios para la mejora continua de la calidad en la atención y el fomento de la excelencia clínica^{139-142,173,174}.

Muchas organizaciones, instituciones y publicaciones científicas internacionales, así como administraciones sanitarias nacionales, han

mostrado un claro interés, impulsando prácticas adecuadas, mejorando la seguridad y el cuidado de la salud^{149,172-179}. Analizando los riesgos presentes en la atención sanitaria, se observa que sus causas son diversas y heterogéneas, pudiendo estar vinculadas a procedimientos, al tipo de trabajo, la tecnología o relacionadas con el profesional^{142,170}. Por ello, para implementar prácticas seguras y establecer estrategias para la mejora de la Seguridad del Paciente, es fundamental realizar un análisis de riesgos en los diferentes procesos y entorno donde se desarrolle la actividad^{155,177-182}.

Este enfoque proactivo no se produce habitualmente ante problemas o sucesos indeseables que pueden originarse durante la atención sanitaria, predominando más el enfoque reactivo¹⁴⁰⁻¹⁴⁹. Por tanto, sería deseable la implementación de una cultura de seguridad. Es decir, una cultura donde la organización, los procesos y los procedimientos de trabajo estén enfocados a la mejora de la seguridad, y los profesionales concienciados de los riesgos presentes en la asistencia sanitaria¹⁷⁰⁻¹⁸².

Por tanto es necesaria una visión más sistémica del desarrollo de los procedimientos y el establecimiento de prácticas seguras^{147,181}, adoptando un enfoque marcadamente preventivo en el que se contemplen cada uno de los pasos del proceso asistencial y su posible repercusión en el paciente^{180,182}, especialmente para aquellos pacientes que pueden llegar a ser muy vulnerables

Esto ocurre en el caso particular del uso de los marcadores tumorales. Es por ello que la utilización de los marcadores tumorales no debe ser ajeno a esta situación, máxime cuando se utilizan como práctica habitual, no siempre adecuándose a las recomendaciones internacionales^{147,155}, y de la interpretación de estas pruebas depende la toma de decisiones por los profesionales sanitarios y su repercusión en el paciente, pudiendo llegar a consecuencias indeseables tanto físicas como psicológica¹⁸³⁻¹⁸⁵.

Por consiguiente, el uso de forma indiscriminada de los marcadores tumorales no es una práctica segura, ya que una prueba de marcadores tumorales prescrita inapropiadamente podría desencadenar otras pruebas potencialmente dañinas al paciente^{147,155} para descartar o corroborar el resultado obtenido, sumando el impacto psicológico ante un posible diagnóstico patológico¹⁸³⁻¹⁸⁵.

Por tanto, el uso de los marcadores tumorales debe basarse en una clara y suficiente evidencia científica para establecer que los beneficios para los pacientes sean mayores a los potenciales daños y justificar su gasto. Es decir, ajustar su uso según sus características, utilidad y limitaciones, descartándolos cuando no haya alta especificidad y sensibilidad, para evitar falsos positivos o falsos negativos.

2.6.3 Optimización de recursos

La racionalización de los recursos es un tema prioritario para los diferentes sistemas sanitarios, particularmente en los últimos años como consecuencia de la crisis económico-financiera, que a su vez se compagina con un incremento importante en la disponibilidad y accesibilidad de técnicas e innovaciones tecnológicas. Es por ello que, en la actualidad, vuelve a ser noticia y objeto de debate social la sostenibilidad del sistema, discutiéndose si es posible que permanezca intacto el principio bioético de justicia social al querer compatibilizar la equidad y la eficiencia en el uso de los recursos sanitarios¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

Los gestores han adoptado numerosas estrategias para la reducción de costes sanitarios innecesarios^{143,146-155}. Sin embargo, la implementación de guías basadas en la evidencia y guías de buenas prácticas clínicas puede generar mejores resultados en calidad, seguridad y eficiencia^{189,190}.

Igualmente ocurre en el ámbito del uso de los marcadores tumorales. Su adecuación a las recomendaciones internacionales y guías de práctica clínica^{150-152,155}, así como la implementación de prácticas seguras^{147,149,182}, puede dar lugar a un uso más adecuado de los marcadores tumorales¹⁶⁴. Este buen uso disminuye costes dentro del marco de la justicia social. Es decir, disminuye tanto costes directos originados por la prescripción de pruebas no necesarias como costes indirectos (asistenciales y económicos) derivados del mal uso de los marcadores tumorales, con la generación de pruebas complementarias y su repercusión en los pacientes^{177,188-191}.

3. Hipótesis

El uso de los marcadores tumorales, actualmente prescritos como una prueba de rutina, no siempre se realiza de forma adecuada y atendiendo a las recomendaciones internacionales, derivando en consecuencias indeseables para los pacientes.

Para mejorar su uso y por consiguiente la Seguridad del Paciente es necesario la aplicación de prácticas seguras como la implementación de guías de práctica clínica o protocolos.

4. Objetivos

El objetivo general que se ha planteado para el desarrollo de este trabajo es identificar las áreas de mejora en el uso de los marcadores tumorales e implementar herramientas para fomentar el uso seguro de los mismos por parte de los profesionales sanitarios.

Objetivos específicos:

1. Analizar el uso de los marcadores tumorales más frecuentemente solicitados incluidos en cartera de servicios del Servicio de Laboratorio Clínico del Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga.
2. Implementar un protocolo de uso de marcadores tumorales en el Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga.
3. Determinar el impacto de la intervención en el uso de marcadores tumorales en el ámbito de actuación del Hospital Serranía en términos de adecuación y solicitud de peticiones y marcadores tumorales.
4. Evaluar el impacto económico de la intervención realizada en el Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga de Málaga.
5. Estudiar el uso de los MT más utilizados incluidos en cartera de servicios del Servicio de Laboratorio de Medicina del Hospital Universitario de Padua.

6. Determinar si existen diferencias en el uso de los marcadores tumorales, en el área de influencia del Hospital de Padua, en función de su utilidad.
7. Establecer si existen diferencias en el uso de los marcadores tumorales desde la perspectiva de género, en el área de influencia del Hospital de Padua.
8. Estimar el ahorro potencial en el Hospital Universitario de Padua, en términos económicos y de solicitud de peticiones, extrapolando los datos del impacto de la intervención evaluados en el Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga de Málaga.
9. Determinar la variabilidad existente en el uso de los marcadores tumorales entre los dos ámbitos de actuación, español e italiano, en la población global.
10. Determinar la variabilidad existente en el uso de los marcadores tumorales entre los dos ámbitos de actuación, español e italiano, segmentando por género.

5. Material y métodos

El estudio se realizó en dos ámbitos de actuación diferentes, seleccionándose una población española y otra italiana, por ello el desarrollo de la metodología se diseñó en diferentes fases, dependiendo del ámbito de estudio.

5.1 Fase 1. Desarrollo de la metodología del estudio en la población española.

En esta fase, la metodología se diseñó para alcanzar los objetivos específicos del 1 al 4.

- Tipo de estudio: Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo y sistemático y posteriormente un estudio pre-post intervención.
- Ámbito de actuación: Área de influencia del Hospital Serranía (Ronda, España). En el laboratorio clínico se procesan las muestras, tanto las procedentes de los pacientes ingresados en citado hospital como de pacientes ambulatorios, es decir, de atención primaria. Estas últimas son las correspondientes al área de influencia del Hospital Serranía y comprende veintitrés centros del Área de Gestión Sanitaria Serranía, ocho centros del Distrito Sierra de Cádiz y dos centros del Área de Gestión Norte de Málaga. El hospital es de nivel IV, cuenta con unas 120 camas e incluye todas las especialidades médicas. Da cobertura a una población de cerca de 110.000 habitantes. La media de determinaciones anuales por el Laboratorio ronda los 2 millones de pruebas, equivalente a 15.000.000 de Unidades Relativas de Valor anuales. Su cartera de servicios incluye Bioquímica Clínica, Hematología, Coagulación, Autoinmunidad e Inmunología,

Microbiología y Serología, así como un laboratorio de Salud Pública. Además de atender a las peticiones para los pacientes ingresados, da respuesta a las peticiones analíticas de pacientes ambulatorios de cerca de 700 peticiones al día. Hasta el año 2014 también integraba anatomía patológica.

- Población de estudio: todas las peticiones analíticas de los marcadores tumorales más frecuentemente solicitados e incluidos en la cartera de servicios: antígeno carcinoembrionario, antígeno mucínico CA15.3, antígeno carbohidrato CA19.9 y antígeno carbohidrato CA125. Como criterios de exclusión se consideraron todas las peticiones analíticas con procedencia de consultas monográficas sobre patología neoplásica: (Oncología y Ginecología Oncológica), por entenderse que eran para monitorización del tratamiento y seguimiento de la enfermedad y las procedentes del Servicio de Laboratorio, por tratarse de pruebas generadas como controles de calidad. No obstante se ha hecho un seguimiento de la proporción que las primeras suponen en el volumen total para monitorizar igualmente su evolución. El número marcadores tumorales solicitados e incluidos en el estudio fueron 9.289, que correspondían a 5.189 peticiones totales. Para el análisis de situación (2010) se incluyeron un total de 1667 peticiones analíticas que englobaban 3.112 marcadores tumorales.
- Periodo del estudio: El período completo del estudio abarca cinco años, desde enero de 2010 a diciembre de 2014. El año 2010 fue el periodo pre-intervención. A partir de junio de 2011, post-intervención.
- La intervención consistió en:
 - Elaboración de un protocolo de uso adecuado de marcadores tumorales, realizado por un grupo de trabajo multidisciplinar específico creado con ese fin. El grupo estaba formado por

facultativos de las áreas relacionadas (Medicina Interna, Ginecología y Oncología), facultativos de Atención Primaria, responsable del Laboratorio Clínico y responsable de Seguridad del Paciente. El protocolo se basó en la evidencia científica y recomendaciones de las diferentes Sociedades internacionales como el EGTM, ASCO y NACB, entre otras. En dichas recomendaciones se indica que los marcadores tumorales estudiados deben ser empleados para la monitorización de los tratamientos y el seguimiento de la enfermedad, no recomendando su uso para otras situaciones, como cribado, a excepción del antígeno prostático específico (PSA) y alfa feto proteína (AFP), donde sí se podría contemplar este uso.

- Difusión del protocolo a todos los profesionales del área de influencia del Hospital Serranía (Área de Gestión Sanitaria Serranía, Centros de Cádiz y de Málaga). El protocolo se distribuyó a todos los facultativos a través de sus correspondientes responsables, previa reunión de coordinación.
- Realización de talleres de formación/información, como actividad formativa complementaria y de refuerzo al protocolo, a todos los profesionales sanitarios tanto de Atención Hospitalaria como de Atención Primaria. Se hicieron 15 talleres de formación en atención primaria y 3 en atención hospitalaria, llegando de forma directa a un total de 86 facultativos, 62 de atención primaria y 24 de atención hospitalaria. Los contenidos de los talleres incluían las ideas clave sobre el uso de los marcadores incluidos en el protocolo, así como información relevante sobre características y utilidad de los diferentes marcadores tumorales, su significación clínica y las limitaciones de las pruebas.

- Control del cumplimiento del protocolo desde el Laboratorio Clínico, a partir del 1 de junio de 2011. El Laboratorio rechazaba aquellas muestras cuyas peticiones no se ajustaban al protocolo, se contactaba e informaba del motivo a los profesionales prescriptores.
- Fuentes de datos: Sistema de información del laboratorio (SIL). Se completó la información con la extracción de datos del Sistema de Información de Anatomía Patológica, bajo criterios de confidencialidad y anonimización de la base de datos de las historias clínicas digitalizadas. El propósito de la información extraída de Anatomía Patológica era determinar la existencia de algún estudio anatomopatológico y el diagnóstico de certeza en su caso, de los pacientes estudiados. La ausencia de información se consideró como ausencia de estudio anatomopatológico.
- Desarrollo del estudio:
 - El año 2010 fue el periodo estudiado previo a la intervención. Se analizó el uso de los marcadores tumorales solicitados por los profesionales sanitarios, de atención hospitalaria y atención primaria durante el año completo para constatar el volumen de pruebas no adecuadas y justificar la necesidad de protocolización en el uso de los marcadores tumorales. Para analizar la adecuación de las pruebas durante este año se consideraron las recomendaciones de uso de los diferentes organismos referentes. Estas recomendaciones establecen el uso de estos marcadores para el seguimiento de la enfermedad en pacientes ya diagnosticados, establecimiento de la extensión tumoral antes del tratamiento, seguimiento de la respuesta a dicho tratamiento y para la estimación del pronóstico de la enfermedad, a excepción de la AFP y el PSA. Se identificó para cada solicitud su adecuación a estas

recomendaciones en función del diagnóstico para el que se solicitaba la prueba, según constaba en la petición analítica prescrita. Por lo tanto, en el caso de que el diagnóstico era para algunas de las indicaciones descritas la petición se calificaba como "adecuada" y si no constaba patología o era diferente a estas indicaciones, la petición se calificaba como "no adecuada". Aunque en la práctica, al no existir protocolo en este año, ni instrucciones en el Laboratorio para el rechazo de pruebas no adecuadas, todas se consideraron y se procedió a su procesamiento.

- El protocolo se elaboró en el último mes de 2010 y la intervención propiamente dicha se realizó durante los primeros cinco meses de 2011. De enero a mayo de 2011 se procedió a la difusión del protocolo y la realización de las actividades formativas. Igualmente, durante estos cinco meses cuando una petición no se adecuaba a las recomendaciones del protocolo, desde el Laboratorio Clínico se comunicaba al facultativo demandante la no adecuación, los motivos de la misma y se le remitía al protocolo establecido, aunque fue a partir del 1 de junio cuando, de forma explícita, se rechazaban dichas peticiones.
- El periodo de estudio post-intervención abarcó desde el 1 de junio hasta diciembre de 2014.
- A partir de la implantación del protocolo, todas las peticiones que no procedían de las consultas monográficas de patología oncológica eran revisadas para constatar la existencia de patología neoplásica previa que justificara dicha petición. En el caso de que existiese patología neoplásica previa, la petición se calificaba como "Procede" y la muestra era analizada por parte del Laboratorio Clínico. Si no se constataba la existencia

de patología neoplásica previa, la petición se calificaba como “No procede”, no se procesaba y se informaba como tal al médico peticionario.

- Este protocolo se ha mantenido en el tiempo y se han analizado los resultados de forma anual.
- Los test de marcadores tumorales fueron realizados en un analizador Centauro Xp® Siemens, mediante técnicas inmunoquímicas, quimioluminiscencia, no modificándose ni el equipo ni la técnica durante el período de estudio. Los resultados se clasificaron en positivos y negativos en base a los valores de referencia facilitados por el fabricante.
- Se recodificaron las diferentes variables, para el análisis en función de la adecuación, utilidad y resultado de los diferentes marcadores tumorales.
- Se calculó el número de marcadores tumorales solicitados en cada petición analítica (pruebas por petición), determinando, igualmente, cuántos de ellos eran positivos y negativos.
- Para el estudio económico, igualmente se excluyeron las peticiones analíticas procedentes de consultas monográficas sobre patología neoplásica, al considerar que su petición era apropiada. Se evaluó el impacto tanto desde el punto de vista monetario, teniendo en cuenta el consumo de reactivos y el precio local de compra, como en Unidades Relativas de Valor (URVs) como una medida de estandarización de costes a nivel internacional ampliamente difundida.
- Tras concluir esta fase del estudio, se procedió a investigar los pacientes cuyas peticiones analíticas eran rechazadas por no considerarse procedentes.

Se indagó particularmente a los pacientes con resultados positivos en alguno de los marcadores tumorales estudiados para determinar si fueron sometidos a estudios anatomopatológicos posteriores (biopsias), procediéndose posteriormente a clasificar los resultados como positivos (presencia de neoplasia) y negativos (ausencia de neoplasias).

- **Análisis estadístico:** Para el análisis de los datos se realizó un análisis descriptivo de las variables de la población de estudio. Dadas las características de la distribución y del estudio, se aplicó el contraste de hipótesis para el análisis de la adecuación de las pruebas 2014 respecto 2011 (chi-cuadrado).

5.2 Fase 2. Desarrollo de la metodología del estudio en la población italiana

En esta fase, la metodología se diseñó para alcanzar los objetivos específicos del 5 al 8.

- **Tipo de estudio:** Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo y sistemático. Posteriormente se realizó un estudio de simulación pre-post intervención.
- **Ámbito de actuación:** Área de influencia del Hospital Universitario de Padua (Padua, Italia). Abarca una población cercana a un millón de habitantes correspondiente a toda la provincia, de los cuales 210.000 corresponden a la ciudad de Padua. El hospital cuenta con unas 1600 camas y ofrece atención especializada en las áreas quirúrgicas y médicas. Es hospital de referencia de los hospitales del Véneto y otros laboratorios. La media de determinaciones anuales por el Laboratorio de Medicina ronda los 8.750.000, correspondiendo el 85% a pruebas de rutina. El Departamento de Medicina de Laboratorio del Hospital de

Padua incluye Química Clínica, Hematología, Coagulación, Serología Autoinmune e Inmunología, Laboratorio de Urgencias y especialidades como la Biología Molecular, Proteómica Clínica y Metabolopatías. El Laboratorio, además de las peticiones para los pacientes ingresados, da respuesta a las peticiones analíticas de pacientes ambulatorios de cerca de 16.000 personas al mes a través del departamento de urgencias de Atención Primaria, dependiente del Laboratorio Central.

- Población de estudio: La población objeto de estudio estaba formada por todas las peticiones analíticas que incluían la solicitud de alguno de los marcadores tumorales más comunes y frecuentes incluidos en la cartera de servicios del Hospital de Padua: alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno mucínico CA15.3, antígeno carbohidrato CA19.9, antígeno carbohidrato CA125, antígeno carbohidrato CA50, HE4 (Human Epididymis Protein 4) y antígeno prostático específico (PSA). A excepción de los dos últimos que son marcadores ligados al género (HE4 en mujeres y PSA en hombres) el resto de los marcadores tienen diferentes indicaciones, a pesar que se utilicen más para unas patologías que para otras. El número de peticiones analizadas fue de 23059, correspondientes a un total de 14728 pacientes, con una suma de 55385 marcadores tumorales solicitados. Como criterios de exclusión se consideraron todas las peticiones analíticas que aunque incluían alguno de estos marcadores, solicitaban algunos otros no incluidos en el estudio.
- Periodo del estudio: El período completo del estudio abarcó dos años, desde julio 2011 a junio 2013.
- Fuentes de datos: Los datos se obtuvieron del sistema de información del laboratorio (LIS – Laboratory Information System). Se completó la información con la extracción de datos, bajo criterios de confidencialidad, de las historias clínicas digitalizadas, identificando si los pacientes tenían patología oncológica en la fecha de las diferentes

peticiones analíticas y patologías concomitantes. La ausencia de información en la historia clínica se consideró como ausencia de patología tumoral.

- Desarrollo del estudio:
 - Durante el periodo de estudio no se modificó ni los equipos ni la técnica utilizada para la determinación de los valores séricos de los marcadores tumorales solicitados. El equipamiento utilizado fue Cobas® (Roche) y la técnica empleada quimioluminiscencia.
 - Se recodificaron las diferentes variables, para el análisis en función de la adecuación, utilidad y resultado de los diferentes marcadores tumorales.
 - Para el análisis sobre la adecuación de las pruebas se consideraron las recomendaciones de uso de los diferentes organismos referentes y sociedades internacionales, ya descritos en el apartado anterior. Para la recodificación, se consideró que en el caso de que existiese patología neoplásica previa, la petición se calificaba como "adecuada" y si no se constataba la existencia de patología neoplásica previa, la petición se calificaba como "no adecuada".
 - Para el estudio económico se restringió la población de estudio a los marcadores tumorales CEA, CA15.3, CA19.9 y CA125, para poder extrapolar los datos de la serie española. Igualmente, se excluyeron las peticiones analíticas procedentes de consultas monográficas sobre patología neoplásica, al considerar que su petición era apropiada. Se estimó el impacto que se podría producir aplicando el protocolo y tomando como referencia el impacto producido en la serie española, tanto desde el punto de vista monetario, teniendo en

cuenta el consumo de reactivos y el precio local de compra de la serie española, como en Unidades Relativas de Valor (URVs) como una medida de estandarización de costes a nivel internacional ampliamente difundida.

- Para el análisis desde la perspectiva de género, se procedió a diferenciar de forma global, para los dos grupos según sexo, la solicitud de marcadores, peticiones analíticas y número de pruebas por petición. Para el análisis por sexo, se hizo una diferenciación por este criterio y un análisis similar pero suprimiendo previamente todas las peticiones cuya solicitud solo incluían marcadores ligados al sexo (PSA y HE4), para minimizar aspectos confusivos. Se clasificaron los resultados en positivos y negativos según los valores límite fijados por el laboratorio, publicados en su web, basados en la información facilitada por el fabricante. Se consideró cualquier criterio que pudiera modificar la distribución de los resultados, tanto por parte de la prueba como del paciente en sí. Para el marcador HE4 se identificó el estado hormonal de la paciente (menopausia o no), proceso que modifica los valores límite. También se calculó el número de marcadores tumorales solicitados por petición analítica (pruebas por petición), determinando, igualmente, los positivos y negativos.
- Para el análisis según la utilidad de los marcadores tumorales, se catalogaron las peticiones en dos grupos en función de la adecuación y utilidad de los MT solicitados, según recomendaciones de uso de las diferentes sociedades y organizaciones referentes. El primer grupo (Grupo1) compuesto por los marcadores de seguimiento CEA, CA15.3, CA19.9, CA125, CA50 y HE4, asumiendo la patología tumoral previa como requisito. Es decir, dentro del Grupo1 se incluyeron MT con utilidad clara para el seguimiento de

enfermedad, estimación de su pronóstico, establecimiento de la extensión tumoral y, monitorización del tratamiento. En este grupo, si existía patología neoplásica previa, la petición se calificaba como "adecuada", en caso contrario, se calificaba como "no adecuada". El segundo grupo (Grupo2) compuesto por los marcadores usados para cribado (PSA y AFP). Posteriormente, para evitar factores de confusión en el análisis de comparación de los grupos, se realizó el mismo análisis eliminando todos los registros de peticiones que solo contenían solicitud de PSA y AFP constatado su uso como seguimiento. Los cálculos realizados para el total de las peticiones analíticas se repitieron para cada uno de los grupos diferenciados.

- Análisis estadístico:
 - Se realizó un análisis descriptivo de las variables de la población de estudio, variables cuantitativas y un análisis de frecuencias en las variables cualitativas, así como un estudio de frecuencias por marcador tumoral. Este análisis se hizo por nivel de adecuación de los marcadores, tanto según su utilidad como por género.
 - Para el análisis de la adecuación del uso de las pruebas, se realizaron dos tipos de análisis. El primero para el Grupo1, desde el enfoque teórico para analizar si la proporción de diagnósticos positivos difieren significativamente de lo esperable (100%), aplicando pruebas de significación para comparar una proporción observada a una proporción teórica y utilizando la aproximación mediante la ley normal (estadístico Z). El segundo análisis realizado fue la comparación de los grupos para determinar si existían diferencias significativas en su uso, para ello se aplicó la prueba de 2 muestras por la igualdad de proporciones sin corrección de continuidad.

- Para comparar ambos grupos en cuanto al número de peticiones por paciente se empleó el test de chi-cuadrado, completándose con un enfoque teórico, usando pruebas de significación para comparar una proporción observada a una proporción teórica y utilizando la aproximación mediante la ley normal.
- Para establecer la existencia de diferencias en el uso de los marcadores tumorales y en la adecuación de los mismos desde la perspectiva de género se emplearon los test de Chi cuadrado, T de Student y U de Mann Whitney, dependiendo de la normalidad de la distribución de los datos.
- Para la estimación económica se aplicaron los criterios de la serie española, extrapolando los datos obtenidos en la misma, y realizándose un análisis descriptivo.

5.3 Fase 3. Desarrollo de la metodología del estudio de comparación interseries

En esta fase, la metodología se diseñó para alcanzar los objetivos específicos 9 y 10.

Se realizó un estudio de comparación entre ambas series, española e italiana, en cuanto a la variabilidad de número de marcadores por petición, número de peticiones por paciente y adecuación de las peticiones. Posteriormente se segmentó por género e igualmente se realizó el mismo análisis de variabilidad entre ambas series:

- Tipo de estudio: Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo.
- Ámbito de actuación: Área de influencia del Hospital Serranía (Ronda,

España) y Área de influencia del Hospital Universitario de Padua (Padua, Italia).

- Población de estudio: La población objeto de estudio estaba formada por todas las peticiones analíticas que incluían la solicitud de alguno de los marcadores tumorales más comunes y frecuentes incluidos en ambas carteras de servicios del Hospital de Padua. Se excluyeron todas las peticiones analíticas con procedencia de consultas monográficas sobre patología neoplásica, las procedentes del Servicio de Laboratorio como controles y las procedentes de atención primaria. Además se excluyeron todas las peticiones analíticas que aunque incluían alguno de estos marcadores, solicitaban algunos otros no incluidos en el estudio.

Dada las características de las variables estudiadas, dependientes, en algunos casos, del marcador incluido en el estudio, y para minimizar sesgos, se realizó el estudio con dos muestras:

- Muestra 1: incluía todos los marcadores tumorales comunes tanto marcadores de cribado como de seguimiento: alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno mucínico CA15.3, antígeno carbohidrato CA19.9, antígeno carbohidrato CA125 y antígeno prostático específico (PSA). El número de peticiones incluidas en el análisis fue de 28.154 que englobaban un total de 60836 marcadores tumorales solicitados.
- Muestra 2: se incluyeron solo los 4 marcadores de seguimiento, excluyendo los dos marcadores que podrían utilizarse para cribado, ya que su inclusión, aunque no debería afectar en cuanto a la variabilidad entre las series, si podría ser un factor confundente a la hora de obtener datos de número de pruebas por petición y adecuación de solicitudes.

- Periodo del estudio: El período completo del estudio fue el disponible por la serie italiana, de dos años, desde julio 2011 a junio 2013.
- Fuentes de datos: La fuente de datos fueron los Sistemas de Información de ambos Laboratorios. Se completaron ambas informaciones con la extracción de datos, bajo criterios de confidencialidad, de las historias clínicas digitalizadas, identificando si los pacientes tenían patología oncológica en la fecha de las diferentes peticiones analíticas. La ausencia de información en la historia clínica se consideró como ausencia de patología tumoral.
- Desarrollo del estudio:
 - Durante el periodo de estudio no se modificó ni los equipos ni la técnica utilizada para la determinación de los valores séricos de los marcadores tumorales solicitados
 - Se recodificaron las diferentes variables, para el análisis en función de la adecuación, utilidad y resultado de los diferentes marcadores tumorales
 - Para el análisis sobre la adecuación de las pruebas se consideró la leyenda de procede y no procede procedente de la base de datos en la series española y las recomendaciones de uso de los diferentes organismos referentes frente a la presencia tumoral en el momento de la petición en la serie italiana.
- Análisis estadístico: Para el análisis de los datos se realizó un análisis descriptivo de las variables de la población de estudio, según las características de la distribución y del estudio. Para la comparación interseries se aplicó el contraste de hipótesis (chi-cuadrado).

En todo el estudio, las herramientas utilizadas en cuanto a registro de datos y análisis estadístico, tanto de la serie española como la italiana, fueron los paquetes informáticos Open Office y el programa estadístico R.

En cuanto a las consideraciones éticas, cabe destacar que para la revisión de la historia digital de los pacientes, correspondientes a ambas series, se siguieron los cauces éticos leales necesarios, tomándose, previo al análisis realizado, las medidas necesarias para garantizar la anonimización de las bases de datos por un operador independiente, dejándose disponibles solo los campos con datos analíticos, demográficos y diagnósticos, haciendo imposible la identificación de pacientes para asegurar la confidencialidad.

6. Resultados

Los resultados del estudio se han ordenado conforme a la misma estructura con la que se ha desarrollado el apartado de la metodología quedando dentro de esta sección los resultados correspondientes a estudio de la serie española, estudio de la serie italiana y por último los resultados tras la comparación de ambas series.

6.1 Resultados del estudio de la serie española

El análisis inicial de 2010, análisis de situación, se comenzó con un total de 5.370 pruebas de marcadores tumorales. Al identificar la procedencia, se constató que el 42,05% de los marcadores tumorales solicitados, es decir 2.258 pruebas, procedían de consultas específicas de oncología, las cuales se excluyeron del estudio, según metodología. Fueron las 3.112 pruebas restantes, el 57,95% del total, correspondientes a 1.667 peticiones analíticas, las que cumplían los criterios establecidos para ser incluidas en el estudio. Esta diferenciación, según la procedencia de las peticiones, se realizó igualmente en los siguientes años estudiados para la consecución y seguimiento de los objetivos (Tabla 9).

Tabla 9. Número de marcadores tumorales solicitados anualmente, según la procedencia de la petición.

Año	Total	De consultas oncológicas	De otras unidades
2010	5.370	2.258	3.112
2011	4.437	2.134	2.303
2012	2.874	1.658	1.216
2013	2.817	1.510	1.307
2014	2.838	1.507	1.331

Esta monitorización anual, puso de manifiesto que el número global de peticiones de marcadores tumorales procedentes de otras unidades no especializadas, en cuanto a patología neoplásica se refiere, fue ajustándose, tal y como se irá viendo.

Esto hizo que en estos años, la relación entre los porcentaje de peticiones según el origen de las mismas fuera variando con el tiempo, llegando incluso a invertirse dichos porcentajes. Es decir, aunque en general se prescribieron menos peticiones clínicas, los porcentajes relativos cambiaron, pasando del 42,05%, en 2010, procedente de consultas de oncología frente al 57,95% de otras unidades no oncológicas, al 53,10% y 46,90% respectivamente en 2014 (Figura 1).

Este análisis inicial mostró que las 1.667 peticiones incluidas en el estudio correspondían a 1.394 pacientes con edades variables, el rango de edades abarcaba pacientes de menos de un año hasta los 99 años de edad.

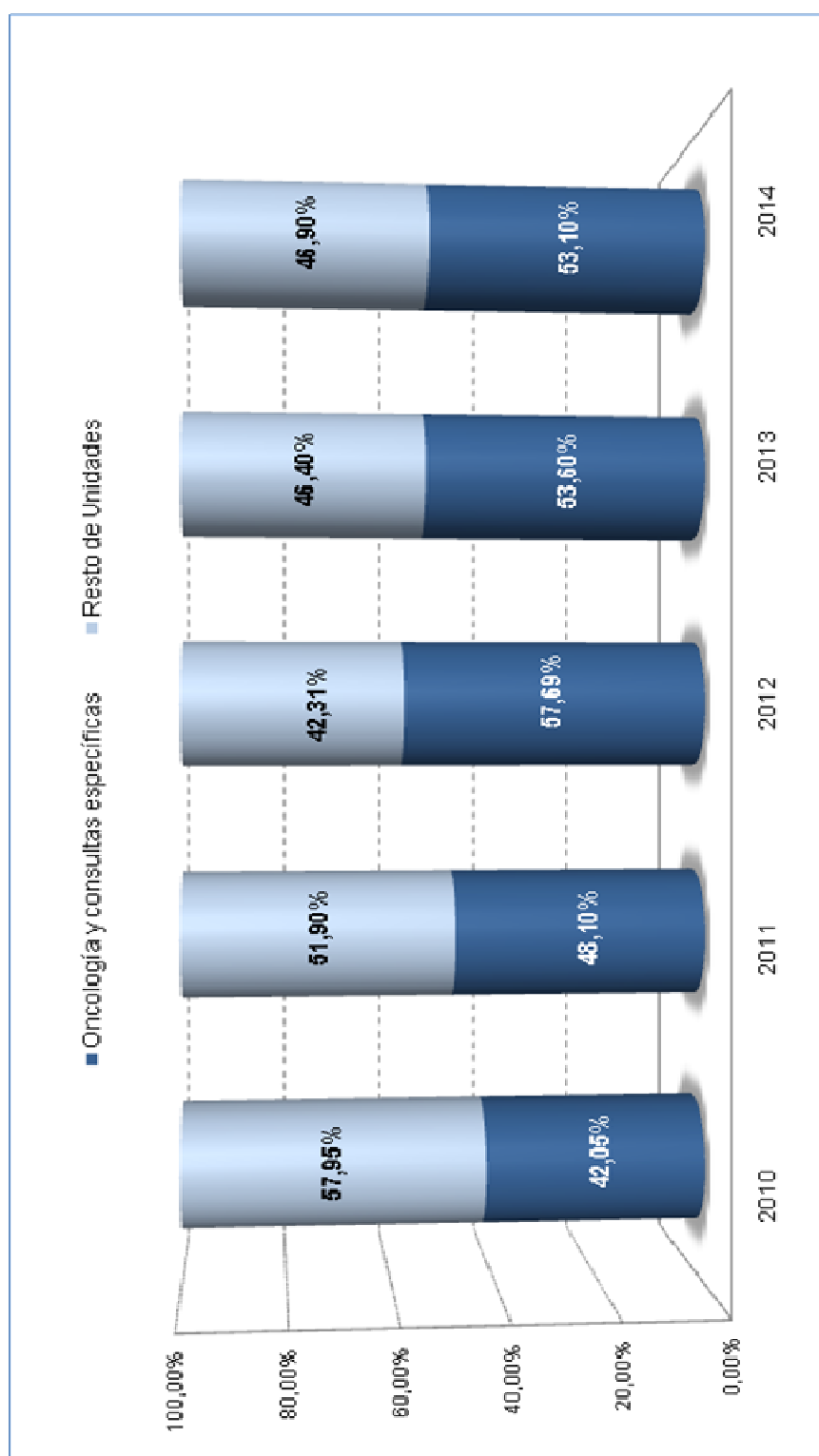


Figura 1. Procedencia anual de las peticiones de marcadores tumorales (consultas especializadas, otras unidades).

El 48,49% de los pacientes eran mayores de 65 años (Tabla 10). A este grupo de pacientes se les indicó el 47,81% de las peticiones, si bien, del total de prescripciones, el mayor volumen de pruebas se les realizó a los pacientes cuyas edades estaban en el rango de 50 y 80 años.

Tabla 10. Distribución de pacientes según rango de edad (año 2010)

Rango de edad	Pacientes	
	n	%
0-9	2	0,14%
10-19	6	0,43%
20-29	33	2,37%
30-39	84	6,03%
40-49	200	14,35%
50-59	222	15,93%
60-69	278	19,94%
70-79	348	24,96%
80-89	203	14,56%
90-99	18	1,29%

Dentro de los mayores de 65 años, el porcentaje variaba cuando se diferenciaba por sexo. Los datos mostraron que al conjunto de hombres mayores de 65 años se les indicó el 51,38%, mientras que al grupo de mujeres de esta edad fue del 46,98%.

En cuanto a la distribución de los pacientes por género, se puso de manifiesto que había un mayor porcentaje de mujeres. Los pacientes se dividían en un

55,88% de población femenina y un 44,12% de población masculina.

Al grupo de mujeres se les prescribió el 53,57% de las peticiones analíticas y el 58,65% de marcadores tumorales (tabla 11). Esta diferencia de porcentajes indicaba que a los hombres se les prescribieron un mayor número de peticiones pero menos pruebas por petición que a las mujeres.

Tabla 11. Distribución de solicitud de peticiones y marcadores tumorales en 2010 según género

	n	% en hombres	% en mujeres
Peticiones	1.667	46,43%	53,57%
Marcadores	3.112	41,35%	58,65%

Tras hacer este mismo análisis por cada uno de los marcadores tumorales, se vio que la prescripción del marcador tumoral CA125 casi se ceñía para el género femenino con un 90,91%. A diferencia del marcador CEA, el cual se prescribió prácticamente por igual en ambos sexos (Tabla 12).

Tabla 12. Distribución de pruebas solicitadas por tipo de prueba y género

	Total	hombres		mujeres	
Marcadores tumorales	N	n	%	n	%
CEA	1.423	707	49,68%	716	50,32%
CA15.3	286	65	22,73%	221	77,27%
CA125	449	68	15,14%	381	84,86%
CA19.9	954	453	47,48%	501	52,52%

En cuanto a la solicitud de número de peticiones por paciente, los datos mostraron que, aunque el intervalo variaba entre 1 y 6, aparecía un 97,49% de los pacientes a los que se les prescribió de 1 a 2 analíticas en el año.

El análisis del número de peticiones por paciente diferenciado por género, difería principalmente en el porcentaje de pacientes con una sola petición, siendo mayor en el grupo de mujeres, con el 87,68% frente al 79,02% de la población masculina. También existía discrepancias en los pacientes con solicitud de 2 peticiones, siendo en este caso mayor en los hombres con un 17,07% frente al grupo de mujeres con un 10,91% (tabla 13).

Tabla 13. Número de peticiones por paciente total y según género

	Total		Hombres		Mujeres	
Nº peticiones	n	%	n	%	n	%
1	1.169	83,86%	486	79,02%	683	87,68%
2	190	13,63%	105	17,07%	85	10,91%
3	27	1,94%	19	3,09%	8	1,03%
4	5	0,36%	4	0,65%	1	0,13%
5	1	0,07%	1	0,16%	0	0,00%
6	2	0,14%	0	0,00%	2	0,26%
media	1,20± 0,51		1,00± 0,56		1,15 ± 0,45	
mediana	1		1		1	

Respecto a la adecuación en 2010, los datos mostraron que rondaba sobre el 28%, resultado importante para justificar la intervención realizada.

Para el análisis global de estudio, 2010-2014, se analizaron 5.189 peticiones analíticas que incluían un total de 9.289 pruebas correspondientes a los cuatro marcadores analizados CEA, CEA19.9, CEA15.3 y CA125.

En estos cinco años, los marcadores más solicitados, siguiendo una distribución similar al análisis de 2010, han sido el CEA y CA19.9 con un 45,40% y 27,79% respectivamente, seguidos por el CA125 con un 16,10% y por último el CA15.3 con el 10,71% de las peticiones.

El porcentaje de contribución a la solicitud total de marcadores se muestra en la Figura 2.

Tras la intervención realizada, comparando datos de 2014 respecto a 2010, el número total de peticiones ha descendido un 50,81%, pasando de 1.667 peticiones anuales en 2010 hasta 820 en 2014.

Además, el número de test solicitados al año, se redujo de 3.112 marcadores tumorales requeridos en 2010 a 1.331 prescritos en 2014. Esto ha supuesto que en este periodo, se ha “dejado de hacer” un 57,23% de marcadores tumorales, anualmente.

La evolución anual acumulada de las peticiones de Marcadores Tumorales y sus porcentajes de variación interanual se representan en la Figura 3.

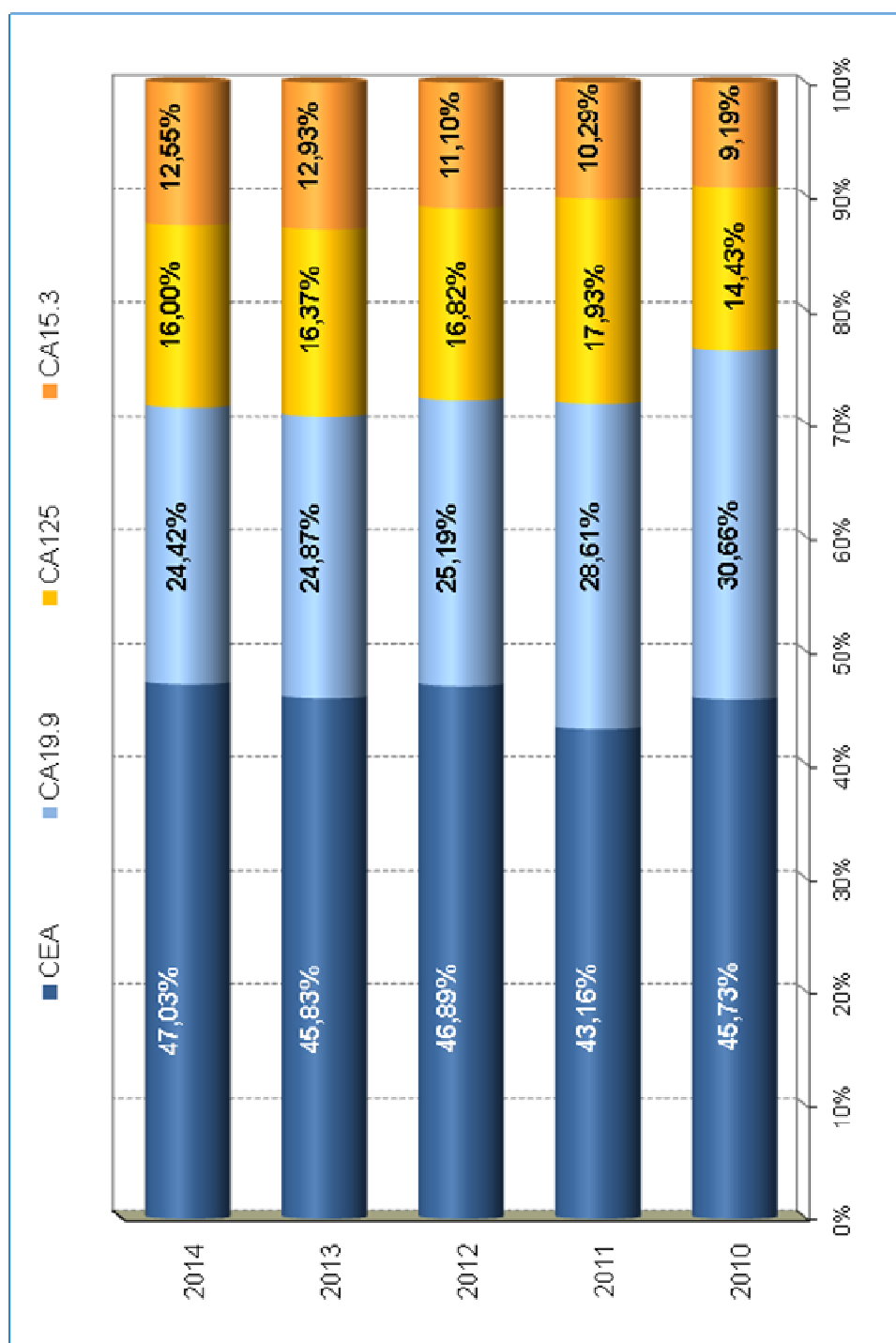


Figura 2. Distribución del tipo de marcadores tumorales solicitados por año.

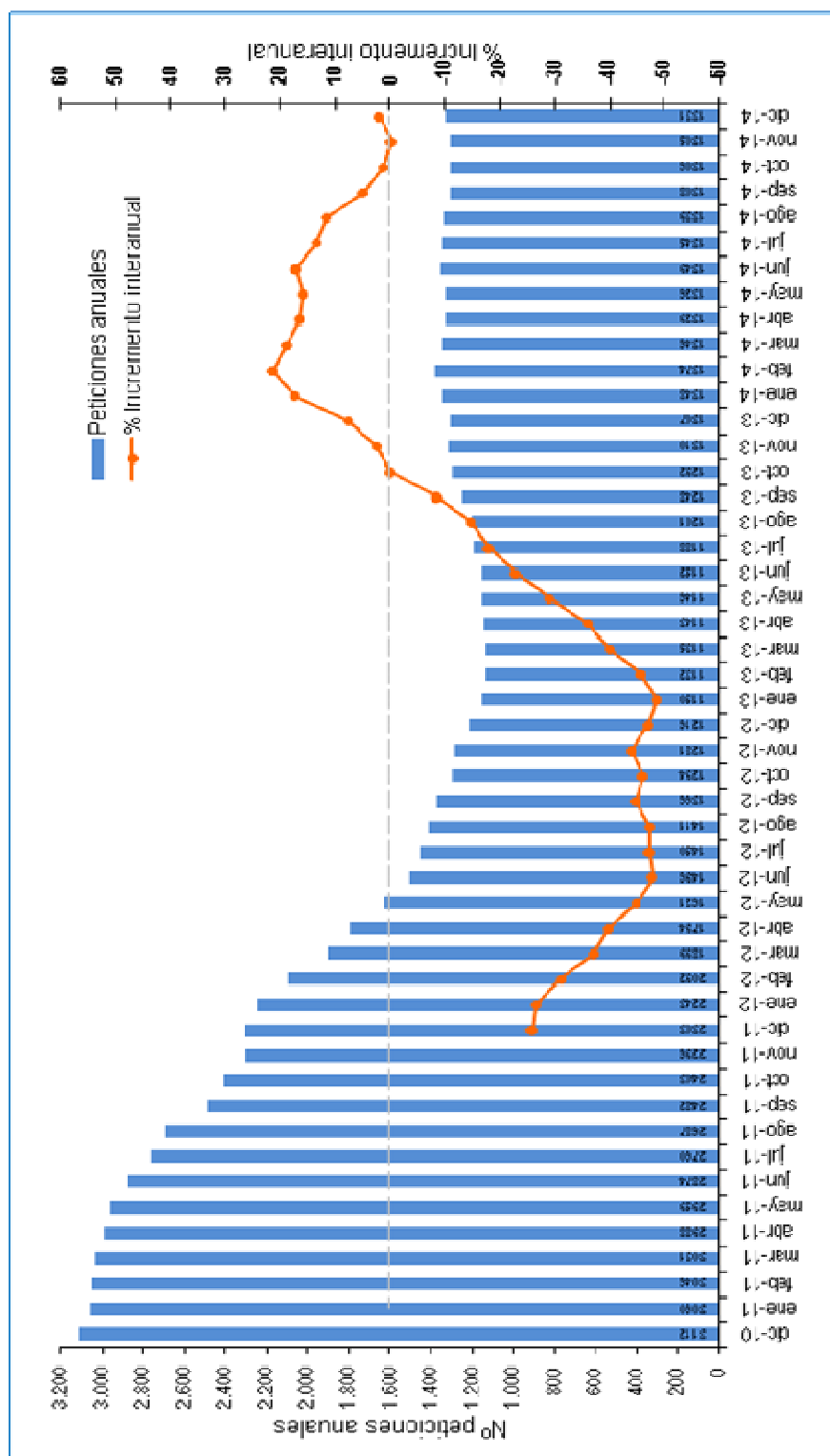


Figura 3. Evolución de las peticiones de marcadores tumorales y sus porcentajes de variación interanual.

Esta diferencia entre los porcentajes de la reducción del número de peticiones (50,81%) y de la del número de marcadores tumorales (57,23%), se debió a que también decreció el número de pruebas por petición. Es decir, en este periodo de tiempo, a la vez que iban disminuyendo el número de peticiones, han ido incrementando las peticiones que solicitaban un solo marcador y disminuyendo el número de peticiones que solicitaban 3 o más marcadores tumorales por petición (Tabla 14)

Tabla 14. Distribución de las peticiones totales y según el número de marcadores solicitados por petición y año.

	Total	Peticiones con 1 MT		Peticiones con 2 MT		Peticiones con 3 MT		Peticiones con 4 MT	
Año	N	n	%	n	%	n	%	n	%
2010	1.667	716	42,95%	610	36,59%	236	14,16%	99	5,94%
2011	1.210	527	43,55%	383	31,65%	187	15,45%	112	9,26%
2012	718	387	53,90%	215	29,94%	74	10,31%	42	5,85%
2013	774	401	51,81%	258	33,33%	68	8,79%	47	6,07%
2014	820	447	54,51%	270	32,93%	68	8,29%	35	4,27%

Esto hizo que, en general, la media de pruebas solicitadas por petición descendiera en un 19,93%, pasando la mediana de 2 a 1 marcadores tumorales por petición a lo largo de los 5 años monitorizados (Tabla 15).

Tabla 15. Media y mediana anual del número de marcadores tumorales por petición

Año	Media (desv.st)	Mediana
2010	1,82 ± 0,89	2
2011	1,68 ± 0,98	2
2012	1,49 ± 0,88	1
2013	1,51 ± 0,87	1
2014	1,46 ± 0,81	1

La mayor reducción en cuanto a la solicitud de pruebas, la ha experimentado el CA19.9 con una disminución del 65,93%, seguido por CA15.3 con un 56,01% y por último CEA y CA125 con un 52,56% y 41,61% respectivamente. El número de peticiones por cada tipo de marcador y su variación interanual se muestra en la tabla 16.

La evolución de la reducción en datos anuales acumulados, tanto del global de pruebas como diferenciada por cada uno de los marcadores tumorales en el periodo de estudio 2010-2014 se muestra en la Figura 4.

Tabla 16. Número de peticiones por tipo de marcador tumoral y porcentajes de variación interanual.

Año	CEA		CA15.3		CA125		CA19.9	
	n	Variac.	n	Variac.	n	Variac.	n	Variac.
2010	1.423		286		449		954	
2011	994	-30,15%	237	-17,13%	413	-8,02%	659	-30,92%
2012	566	-43,06%	134	-43,46%	203	-50,85%	304	-52,50%
2013	599	5,83%	169	26,12	214	5,42%	325	3,83%
2014	626	4,51%	167	-1,18%	213	-0,47%	325	0,00%
2010-2014	4.208	-56,01%	993	-41,61%	1.492	-52,56%	2.576	-65,93%

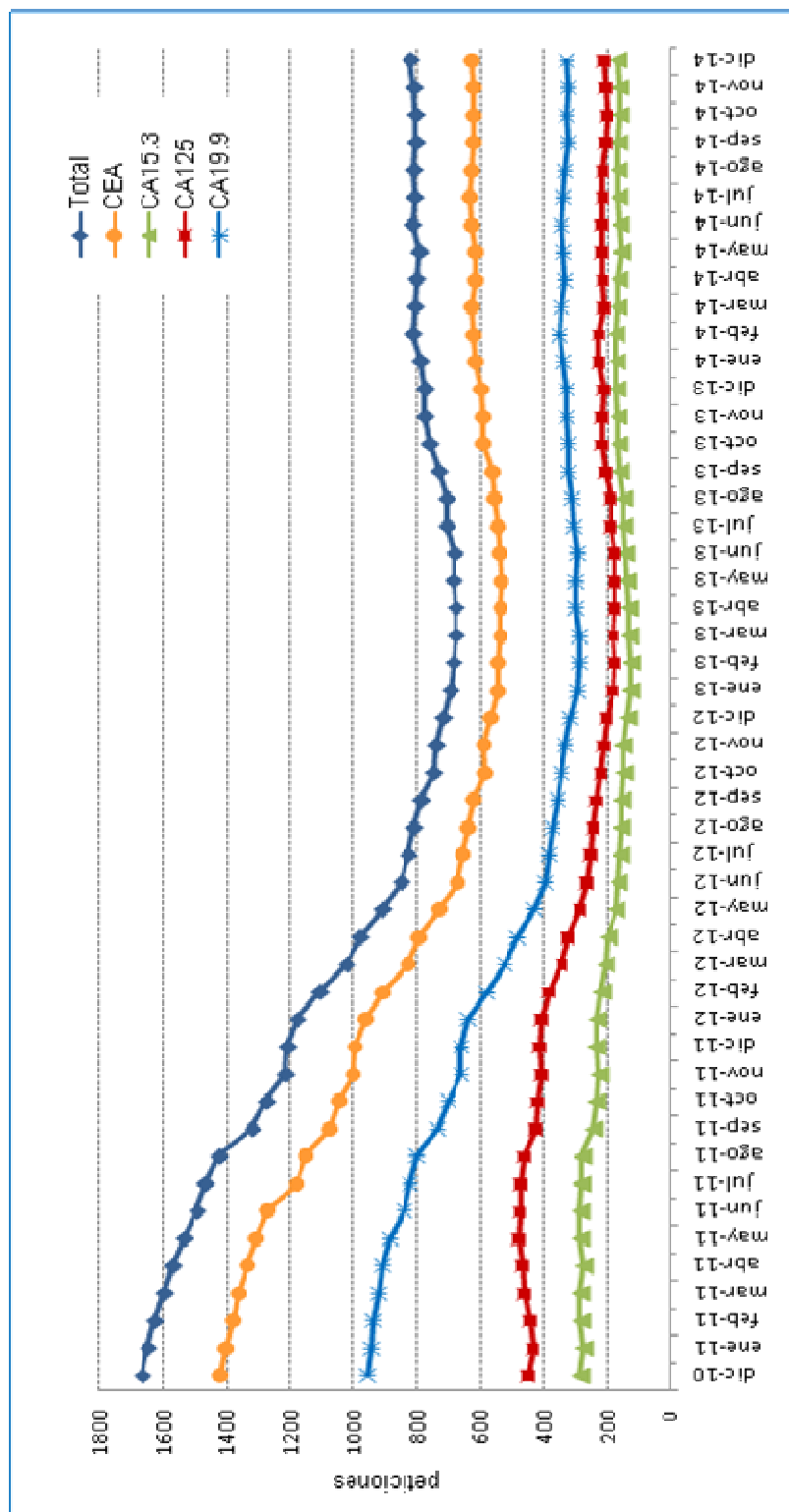


Figura 4. Evolución de las peticiones acumuladas anuales de marcadores tumorales del periodo 2010-2014

En cuanto al número de peticiones por paciente, hay que indicar la baja variación de unos años respecto de otros, tanto en la media y la mediana.

Como dato anecdótico, respecto al número de peticiones por paciente, cabe mencionar el dato máximo aparecido en 2013 (un paciente) y otro en 2014 (correspondiente a otro paciente), con 13 peticiones y 20 respectivamente, como datos aislados, ya que fuera de éstos el rango podría quedar en [1-4] (tabla 17).

Respecto al seguimiento de la adecuación de las peticiones al protocolo establecido, los resultados han mostrado que, durante el primer año de la aplicación del protocolo (desde junio 2011 a diciembre 2011), el porcentaje de peticiones que fueron informadas como “no procede” fue de 68,97%, contribuyendo con el mayor porcentaje de reducción los marcadores tumorales CA125 y CA19.9.

En 2012, el porcentaje de peticiones informadas como “no procede” disminuyó al 49,26%, siendo los mismos marcadores que en el periodo anterior los que sufrían la mayor inadecuación.

En 2013, tras dos años de implantación del protocolo, el porcentaje de peticiones informadas como “no procede” se redujo al 22,26%, siendo en este caso el CA125 y CA15.3 los que presentaban una mayor inadecuación.

Por último, en 2014 el porcentaje de peticiones informadas como “no procede” disminuyó hasta el 22,09%. Las diferencias encontradas fueron significativas ($p<0,000$).

Los porcentajes de los marcadores tumorales clasificados según la adecuación al protocolo se muestran en la Tabla 18.

Tabla 17. Distribución del número de peticiones por paciente y por año

Peticiones	2011		2012		2013		2014	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	913	87,20%	530	86,32%	558	85,32%	571	84,47%
2	111	10,60%	70	11,40%	84	12,84%	85	12,57%
3	18	1,72%	10	1,63%	9	1,38%	17	2,51%
4	4	0,38%	2	0,33%	2	0,31%	2	0,30%
5	1	0,10%	2	0,33%				
media	1,16 ± 0,45		1,17 ± 0,48		1,18 ± 0,63		1,21 ± 0,86	
mediana	1		1		1		1	

Tabla 18. Porcentaje anual de peticiones calificadas como "Procede" y "No Procede"

Año		Total	CEA	CA15.3	CA19.9	CA125
2011	Procede	31,03%	34,35%	34,95%	28,82%	23,99%
2012		50,74%	52,10%	63,43%	47,28%	43,84%
2013		77,74%	80,47%	76,92%	77,85%	70,56%
2014		77,91%	80,03%	80,24%	76,62%	71,83%
2011	No Procede	68,97%	65,65%	65,05%	71,18%	76,01%
2012		49,26%	47,90%	36,57%	52,72%	56,16%
2013		22,26%	19,53%	23,08%	22,15%	29,44%
2014		22,09%	19,97%	19,76%	23,38%	28,17%

La evolución positiva de la adecuación al protocolo del número total de peticiones anuales acumuladas y diferenciados por cada uno de los marcadores, se muestra en la Figura 5. En esta gráfica se puede observar cómo el marcador CEA es el que mayor contribución aporta a este incremento de adecuación.

La comparación de la tendencia del número de peticiones totales frente a la tendencia de la adecuación de las pruebas solicitadas desde el momento de inicio de la intervención se muestra en la Figura 6. El propósito final ideal sería la confluencia de ambas líneas de tendencia.

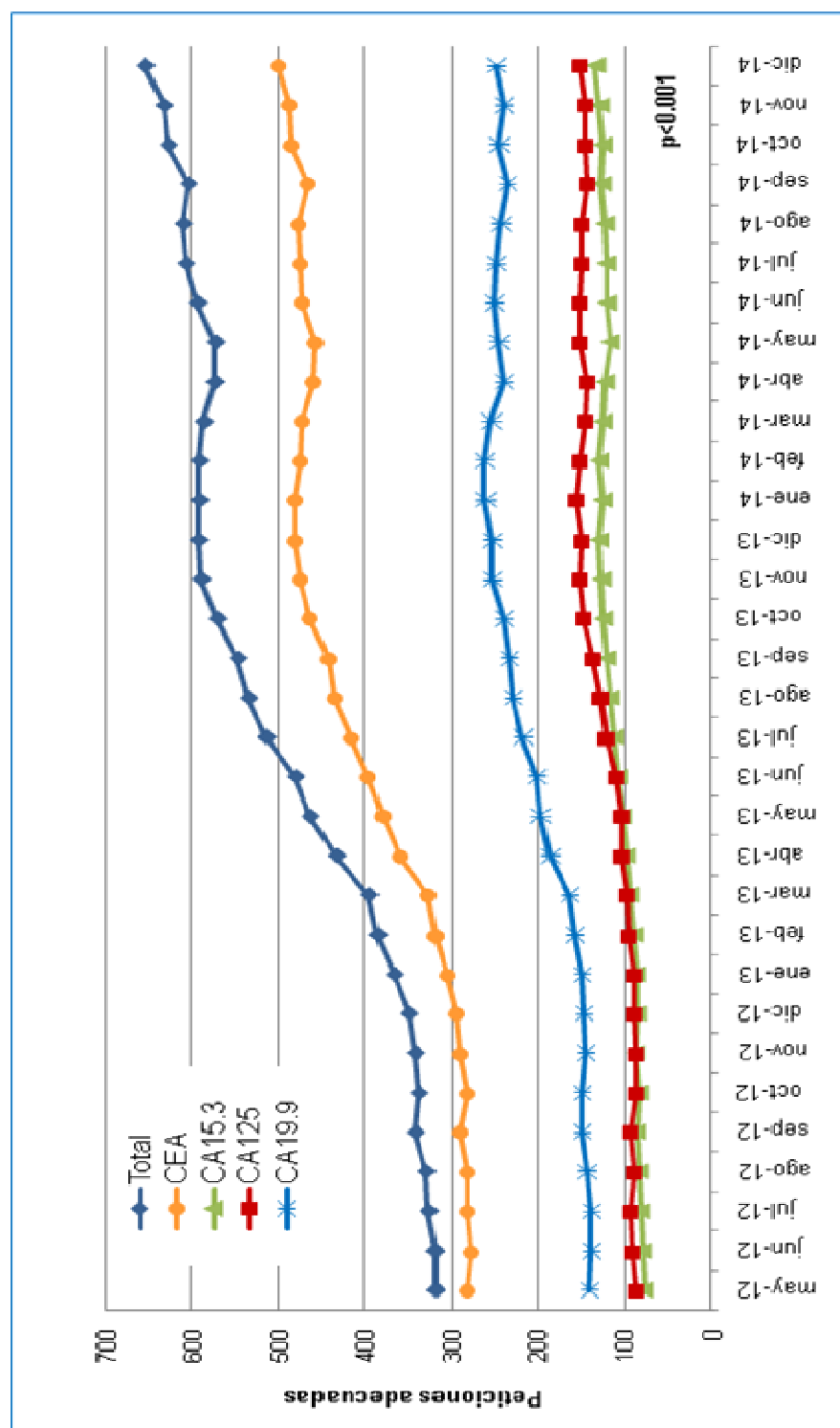


Figure 5. Evolución de las peticiones anuales acumuladas de marcadores tumorales calificadas como "procede" en el periodo 2011-2014

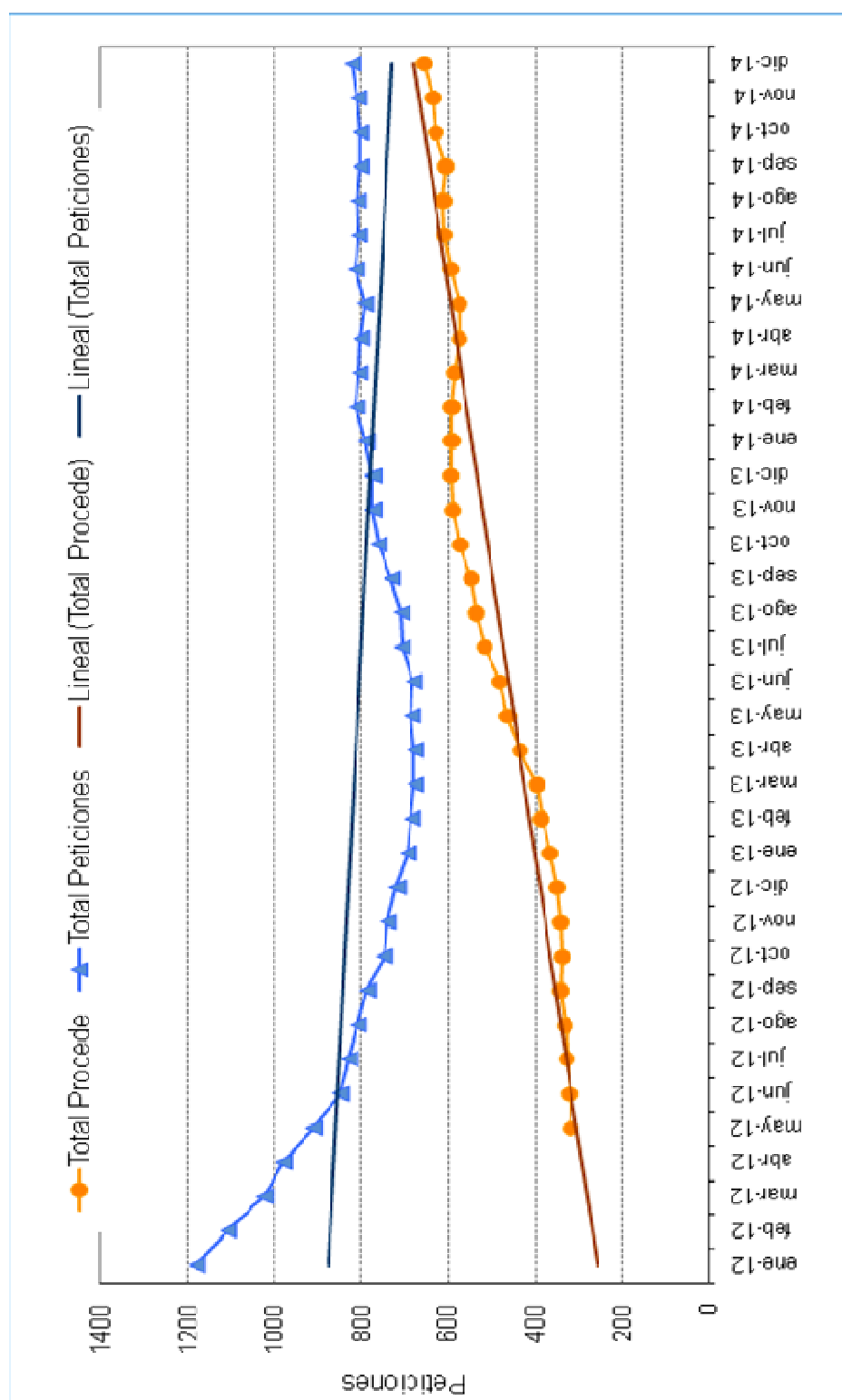


Figura 6. Evolución interanual y su tendencia de las peticiones totales y de las calificadas como "Procede"

Respecto al análisis realizado en cuanto al porcentaje de pruebas de marcadores tumorales con resultados positivos, se encontró que mientras que en 2010 la media del porcentaje de los marcadores tumorales con resultado positivo era del 14,30%, tras la aplicación del protocolo descendió al 10,6% en 2011 y se ha mantenido estable hasta 2014 con un 10,84%, salvo en 2013 donde se experimentó un repunte. Disminución debida fundamentalmente al CA15.3 y CA19.9. El marcador tumoral con menor porcentaje de resultados positivos fue el CEA (Tabla 19).

Tabla 19. Porcentaje anual total y por tipos de marcadores tumorales cuyo resultado analítico ha dado positivo

Año	Total	CEA	CA15.3	CA19.9	CA125
2010	14,30%	3,61%	16,50%	38,32%	11,81%
2011	10,61%	4,01%	13,30%	17,33%	13,42%
2012	9,50%	4,36%	35,48%	19,11%	10,03%
2013	12,54%	6,09%	12,66%%	23,21%	16,05%
2014	10,84%	4,94%	7,64%	21,45%	13,75%

Ese análisis realizado por marcador tumoral, mostró un comportamiento similar, a excepción del CA19.9, cuyos porcentajes de variación fueron más elevados, pasando del 38,32% de positivos en 2010 al 21,45% en 2014.

Por último se analizó el impacto que podría tener esta medida en los estudios anatomopatológicos ulteriores. Se analizaron las solicitudes de peticiones de biopsias de los pacientes que habían resultado con uno o más marcadores

tumorales positivos. De las peticiones solicitadas durante 2010, sólo el 21,6 de las biopsias fueron positivas. En 2011 este porcentaje ascendió hasta 40,6%, porcentaje que se ha mantenido hasta 2014 con un 42,9%.

Igualmente, se analizaron los casos de peticiones de marcadores tumorales no adecuadas a protocolo, dado que había peticiones calificadas como no procede que se rechazaban y en ningún caso se encontró un resultado anatomopatológico positivo en pacientes con peticiones calificadas como no procede.

En cuanto al impacto económico, en estos cinco años, teniendo en cuenta que solo se ha incluido en el análisis el coste de los reactivos ha sido considerable (Tabla 20).

Tabla 20. Coste anual y ahorro generado tras la implementación del protocolo de uso de marcadores tumorales

Periodo	Coste total	Ahorro anual coste*	URV	Ahorro anual URV*
2010	17.171,43		124.480	
2011	12.517,89	4.653,54	92.120	32.360
2012	6.741,66	10.429,77	48.640	75.840
2013	7.216,14	9.955,29	52.280	72.200
2014	7.400,01	9.771,42	53.240	71.240
Total	51.047,13	34.810,02	370.760	251.640

*El ahorro está referido a lo que se ha dejado de gastar si no se hubiera implementado el protocolo.

Se han prescrito anualmente 847 pruebas menos de 2010 a 2014, lo que ha supuesto pasar de 124.480 URVs en 2010 a 53.240 URVs en el año 2014.

Esto ha dado lugar a una disminución de 251.640 URVs en 4 años, dando lugar a un ahorro económico de 34.810,02€ (Tabla 20).

Profundizando en el análisis por tipo de marcador, se puso de manifiesto que el marcador tumoral con el que se consiguió un mayor ahorro fue el CEA. Su contribución en el ahorro fue del 60,63% (figura 7). Este porcentaje superior de contribución en el ahorro total no solo fue debido a su mayor disminución el número de peticiones, sino también a que es el procesamiento de la prueba en sí supone un coste más elevado.

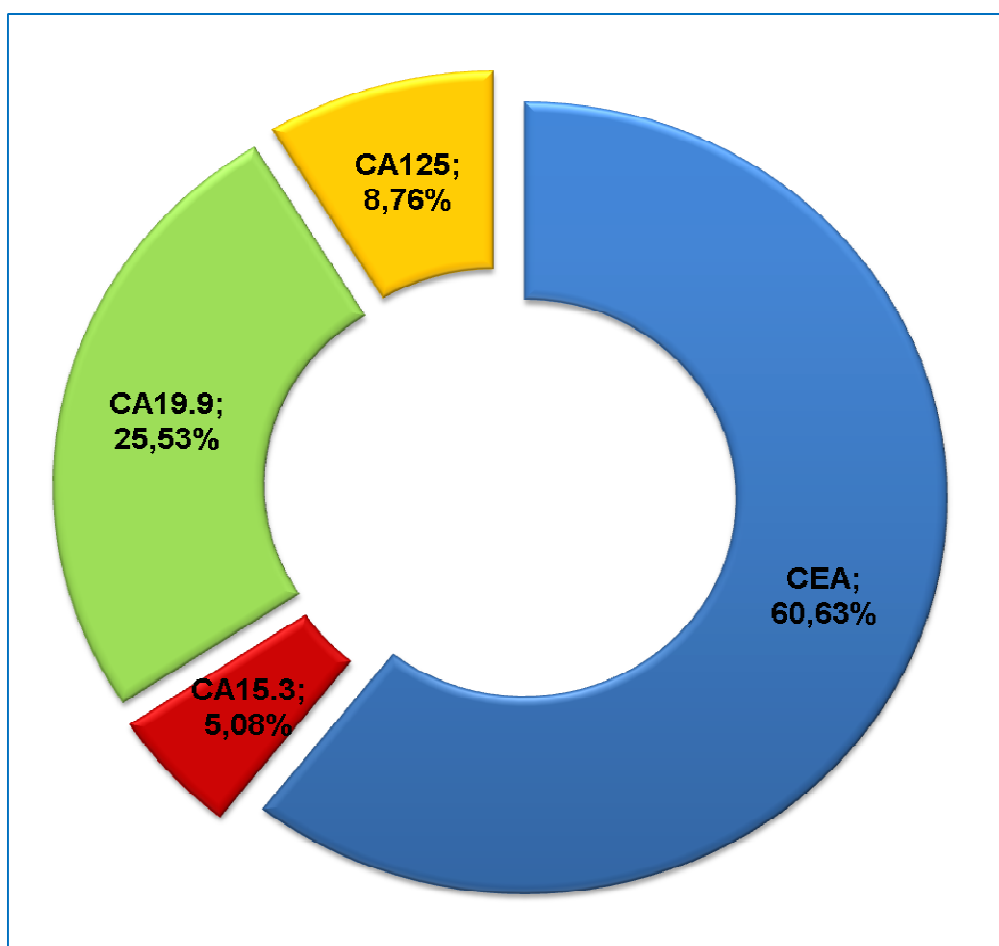


Figura 7. Porcentaje de contribución de cada uno de los marcadores tumorales al ahorro económico

A partir del segundo año, este ahorro se ha estabilizado prácticamente de la misma forma en cada uno de los marcadores tumorales. El ahorro interanual de cada uno de los marcadores tumorales se muestra en la tabla 21.

De manera similar al comportamiento en el ahorro económico, se observó en cuanto a la disminución de URVs.

El análisis mostró que fue este mismo marcador, el CEA, el que contribuyó en mayor proporción a este descenso con un 46,21%, seguido de CA19.9 con el 34,88% y por último CA125 y CA15.3 con un 11,97 y 6,95% respectivamente.

El número de URVs anuales por cada uno de los marcadores tumorales y la disminución de URVs que ha supuesto la implantación del protocolo, se muestra en la tabla 22.

Nota: Parte de los resultados descritos en este apartado han sido publicados en:

Mérida FJ, Moreno EE, Martos F. Impacto de la aplicación de un protocolo para el uso adecuado y seguro de marcadores tumorales. Med Clin (Barc). Forthcoming 2015. Med Clin (Barc). 2015 Jul 10. pii: S0025-7753(15)00324-3. doi: 10.1016/j.medcli.2015.04.031 (Anexo IIa)

Tabla 21. Coste anual y ahorro (€), tras la aplicación del protocolo, por tipo de marcador tumoral

año	CEA		CA15.3		CA125		CA19.9	
	Coste	Ahorro	Coste	Ahorro	Coste	Ahorro	Coste	Ahorro
2010	10.330,98		1.158,30		1.818,45		3.863,70	
2011	7.216,44	3.114,54	959,85	198,45	1.672,65	145,8	2.668,95	1.194,75
2012	4.109,16	6.221,82	542,7	615,6	822,15	996,3	1.267,65	2.596,05
2013	4.348,74	5.982,24	684,45	473,85	866,7	951,75	1.316,25	2.547,45
2014	4.544,76	5.786,22	676,35	481,95	862,65	955,8	1.316,25	2.547,45
2010-2014		21.104,82		1.769,85		3.049,65		8.885,70

Tabla 22. Número de URVs y ahorro de URVs anuales, tras la aplicación del protocolo, según el tipo de marcador tumoral

año	CEA		CA15.3		CA125		CA19.9	
	URVs	ahorro	URVs	ahorro	URVs	ahorro	URVs	ahorro
2010	56.920		11.440		17.960		38.160	
2011	39.760	17.160	9.480	1.960	16.520	1.440	26.360	11.800
2012	22.640	34.280	5.360	6.080	8.120	9.840	12.520	25.640
2013	23.960	32.960	6.760	4.680	8.560	9.400	13.000	25.160
2014	25.040	31.880	6.680	4.760	8.520	9.440	13.000	25.160
2010-2014		116.280		17.480		30.120		87.760

6.2 Resultados del estudio de la serie italiana

En los dos años incluidos en el estudio, el número de peticiones analizadas fue de 23.059, correspondientes a 14.728 pacientes. Estas peticiones incluían un total de 55.385 marcadores tumorales.

El 60,25% de los pacientes eran de género masculino, a los cuales se les prescribió el 61,85% de las peticiones, es decir 14.262 (figura 8).

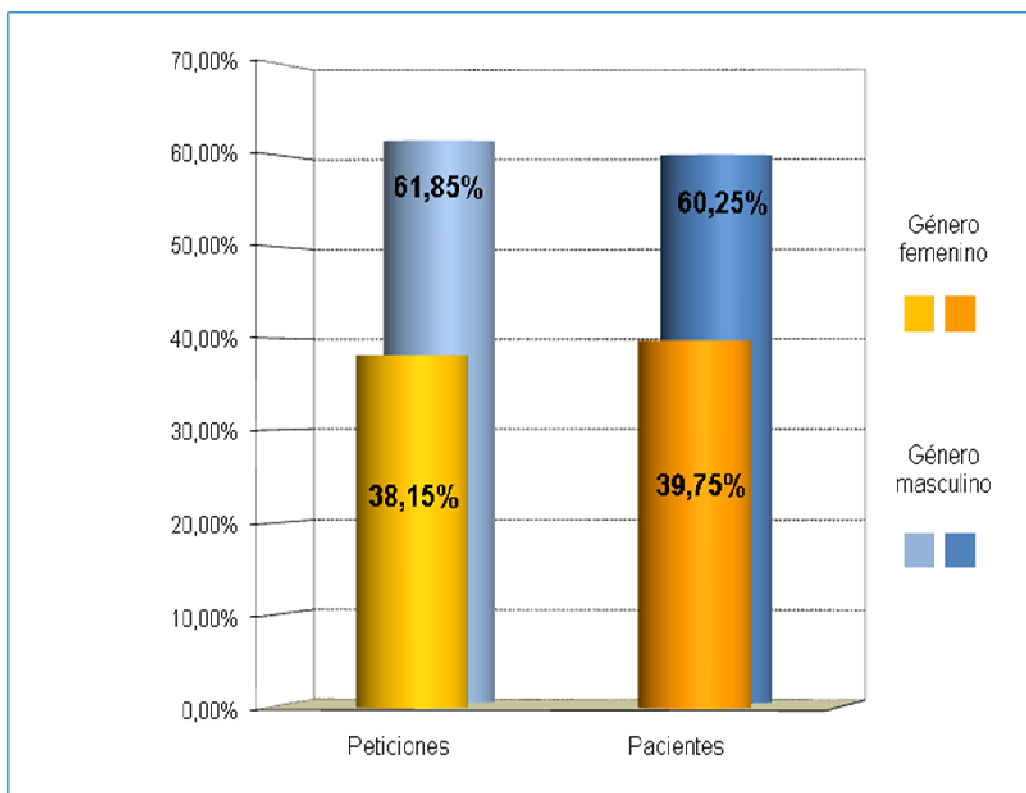


Figura 8. Distribución de peticiones y pacientes por género de la población italiana

En cuanto a la edad de los pacientes, los datos muestran un amplio rango, abarcando desde pacientes con meses hasta pacientes de más de cien años, aunque el 69,29% de las peticiones analíticas correspondían a pacientes mayores de 65 años. Este porcentaje variaba al hacer el análisis segmentando por sexo, apareciendo el 65,53% de mujeres y el 71,53% de hombres mayores de 65 años.

La distribución de las peticiones según la fecha de nacimiento de los pacientes distribuida por quinquenios se muestra en la tabla 23.

Tabla 23. Distribución de las peticiones italianas según edad de los pacientes

Quinquenio	Peticiones	Porcentaje
1910-1924	1.791	7,77%
1925-1939	8.560	37,12%
1940-1954	6.956	30,17%
1955-1969	3.925	17,02%
1970-1984	1.161	5,04%
1985-1999	363	1,57%
2000-2013	302	1,31%

De los 14.728 pacientes estudiados, solo 5.080 presentaron patología tumoral en la primera analítica solicitada en el periodo de estudio, es decir el 34,49%. En el resto de pacientes (65,51%) no constaban antecedentes de patología oncológica.

Realizando este análisis según las peticiones realizadas, los datos mostraron que en el 39,88% de las peticiones, los pacientes tenían patología oncológica,

siendo este porcentaje mayor, al diferenciar por sexo, en el grupo de los hombres (tabla 24)

Tabla 24. Distribución de las peticiones analíticas según presencia de patología oncológica y sexo.

Diagnóstico oncológico	total		mujer		hombre	
	n	%	n	%	n	%
si	9.196	39,88%	3.422	38,90%	5.774	40,48%
no	13.863	60,12%	5.374	61,10%	8.489	59,52%
Total	23.059	100,00%	8.796	100,00%	14.263	100,00%

La distribución de patología tumoral por género, analizada de manera global, no muestra diferencias significativas. Dichas diferencias si se encuentran cuando se suprimen las peticiones analíticas donde sólo se solicitan marcadores tumorales ligados al sexo, PSA y HE4 (tabla 25).

Tabla 25. Distribución de las peticiones analíticas, excluyendo PSA y HE4, según presencia de patología oncológica y sexo.

Diagnóstico oncológico	total		mujer		hombre	
	n	%	n	%	n	%
si	7.769	44,20%	3.161	39,05%	4.608	48,60%
no	9.806	55,80%	4.933	60,95%	4.873	51,40%
Total	17.575	100,00%	8.094	100,00%	9.481	100,00%

En cuanto al número de peticiones por paciente, se encontró una amplia variabilidad, llegando a solicitarse para un mismo paciente hasta 33 peticiones analíticas durante el período de estudio (tabla 26).

De forma global, al 69,26% de los pacientes se les solicitó una única petición y al 19,47% de los pacientes dos peticiones en los dos años estudiados, siendo la media de $1,57 \pm 1,35$, rango [1-33] y mediana 1.

Tabla 26. Número de peticiones por paciente de la población total

peticiones por paciente	n	%
1	10.201	69,26%
2	2.867	19,47%
3	904	6,14%
4	331	2,25%
>4	425	2,89%
Media	$1,57 \pm 1,35$	
Mediana	1	

Esta media era mayor considerando solo los pacientes con patología tumoral, incrementándose hasta $1,80 \pm 1,68$, siendo su rango de [1-27]. La mediana resultó igualmente 1 (tabla 27).

Tabla 27. Número de peticiones por paciente diferenciadas por presencia de patología tumoral del periodo 2011-2013.

Peticiones por paciente	Con patología tumoral		Sin patología tumoral	
	n	%	n	%
1	3.098	61,38%	7.048	73,73%
2	1.120	22,19%	1.709	17,88%
3	405	8,02%	481	5,03%
4	168	3,33%	157	1,64%
>4	256	5,07%	164	1,72%
Media	1,80 ± 1,68		1,44 ± 1,12	
Mediana	1		1	

Este mismo análisis, realizado por años 2011-2012 (tabla 28) y 2012-2013 (tabla 29) mostró que el porcentaje de pacientes con tres o más peticiones fue de 9,47% (media 1,50±1,23) y 8,70% (media 1,44±1,03) respectivamente, siendo el rango de [1-27] el primer año analizado y [1-23] el segundo.

Estos porcentajes, de pacientes con tres o más peticiones, aparecían incrementados al considerar sólo pacientes con patología tumoral. Los datos mostraron un 14,57% (media 1,73±1,60) durante los doce meses de 2011-2012 y 12,00% (media 1,58±1,17) durante el segundo año 2012-2013, siendo la mediana en todos los casos de 1.

Tabla 28. Número de peticiones por paciente de la población total y diferenciadas por presencia de patología tumoral del periodo 2011-2012

	Totales		Con patología tumoral		Sin patología tumoral	
Peticiones por paciente	n	%	n	%	n	%
1	5.922	71,96%	1.875	64,57%	4.033	76,21%
2	1.529	18,58%	606	20,87%	910	17,20%
3	419	5,09%	197	6,78%	218	4,12%
4	157	1,91%	89	3,06%	65	1,23%
>4	203	2,47%	137	4,72%	66	1,25%
Media	1,50 ± 1,23		1,73 ± 1,60		1,37 ± 0,95	
Mediana	1		1		1	

Tabla 29. Número de peticiones por paciente de la población total y diferenciadas por presencia de patología tumoral del periodo 2012-2013

	Totales		Con patología tumoral		Sin patología tumoral	
nº peticiones	n	%	n	%	n	%
1	5.463	73,19%	1.727	67,07%	3.666	76,73%
2	1.352	18,11%	539	20,93%	787	16,47%
3	379	5,08%	171	6,64%	198	4,14%
4	133	1,78%	63	2,45%	67	1,40%
>4	137	1,84%	75	2,91%	60	1,26%
Media	1,44 ± 1,03		1,58 ± 1,17		1,36 ± 0,94	
Mediana	1		1		1	

Diferenciando por género, los resultados del número de peticiones por paciente, mostró una media menor en el grupo de las mujeres ($1,50 \pm 1,24$) frente a la población total ($1,57 \pm 1,35$). En el caso de los hombres, esta media se incrementó hasta $1,62 \pm 1,41$. Las mediana en todos los casos fue 1 (Tabla 30) y las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas ($p < 0,000$).

Tabla 30. Número de peticiones por paciente diferenciadas por género

Peticiones por paciente	Población género masculino		Población género femenino	
	n	%	n	%
1	6.054	68,22%	4.147	70,84%
2	1.697	19,12%	1.170	19,99%
3	604	6,81%	300	5,12%
4	233	2,63%	98	1,67%
> 4	286	3,22%	139	2,37%
Media	$1,62 \pm 1,41$		$1,50 \pm 1,24$	
Mediana	1		1	

Tras segmentar, además de por género, por la presencia o no de patología oncológica, los datos presentaron variaciones. Dentro de la población femenina, apareció un menor porcentaje de pacientes con una sola petición

en los pacientes con presencia de patología tumoral respecto de las que no presentan enfermedad, siendo la media el primer caso de 1,70 frente a 1,40 en el segundo grupo (Tabla 31).

Tabla 31. Número de peticiones por paciente en la población femenina en función de la presencia o no de patología oncológica.

Peticiones por paciente	Pacientes con patología oncológica		Pacientes sin patología oncológica	
	n	%	n	%
1	1.252	62,66%	2.906	75,44%
2	463	23,17%	697	18,09%
3	152	7,61%	146	3,79%
4	52	2,60%	46	1,19%
>4	79	3,95%	57	1,48%
media	1,70 \pm 1,45		1,40 \pm 1,11	
mediana	1		1	

Algo similar ocurre en la población masculina, apareciendo un alto porcentaje de pacientes a los que se les indica más de una petición por paciente en el subgrupo de pacientes con patología oncológica. Siendo en este grupo la media de 1,87 \pm 1,81 frente a los pacientes que no presentan la enfermedad cuya media fue de 1,46 \pm 1,13 (tabla 32).

Tabla 32. Número de peticiones por paciente en la población masculina en función de la presencia o no de patología oncológica.

	Pacientes con patología oncológica		Pacientes sin patología oncológica	
Peticiones por paciente	n	%	n	%
1	1.846	60,54%	4.216	72,60%
2	657	21,55%	1.027	17,69%
3	253	8,30%	344	5,92%
4	116	3,80%	113	1,95%
>4	177	5,81%	107	1,84%
media	1,87 ± 1,81		1,46 ± 1,30	
mediana	1		1	

Posteriormente se realizó el mismo análisis del número de peticiones diferenciado por género, tras eliminar los marcadores ligados a patología relacionada con el sexo (PSA y HE4).

Este dio como resultado una media de 1,47±1,25 peticiones en el caso de las mujeres y 1,55±1,44 en los hombres (Tabla 33), encontrándose que las diferencias obtenidas, igualmente, eran significativas ($p<0,000$).

Tabla 33. Número de peticiones por paciente, excluyendo PSA y HE4, de la población total y diferenciadas por género

Peticiones por paciente	Población global		Población género masculino		Población género femenino	
	n	%	n	%	n	%
1	8.519	73,29%	4.099	74,26%	4.354	72,46%
2	1.954	16,81%	932	16,88%	1.003	16,69%
3	598	5,14%	272	4,93%	323	5,38%
4	222	1,91%	87	1,58%	130	2,16%
> 4	331	2,85%	130	2,36%	199	3,31%
Media	1,51±1,35		1,55±1,44		1,47±1,25	
Mediana	1		1		1	

El siguiente nivel de análisis se realizó sobre el número de marcadores tumorales solicitados por cada petición analítica durante 2011-2013, resultando, igual que en el caso del número de peticiones por paciente, muy variable.

Los datos mostraron una media de $2,4 \pm 1,73$, siendo la mediana 1, ya que el 50,08% de peticiones, solicitan un único marcador por petición (Tabla 34). El 44,09% de estas peticiones con un solo marcador se correspondían a solicitud de AFP y PSA. No obstante, apareció un 26,58% de peticiones solicitando la realización de 4 ó más marcadores tumorales.

Tabla 34. Distribución global de las peticiones según el número de pruebas por petición

Pruebas por petición	n	%
1	11.549	50,08%
2	2.913	12,63%
3	2.468	10,70%
4	1.954	8,47%
5	2.411	10,46%
6	1.613	7,00%
7	151	0,65%
Media	2,4±1,73	
Mediana	1	

Al realizar la diferenciación por género, se ponía de manifiesto que este 50,08% de peticiones con un solo marcador, se distribuía en un 60,99% para el género masculino frente a un 32,40% para el grupo de mujeres (Tabla 35), siendo la media de marcadores tumorales por petición en el grupo de hombres de $2,13 \pm 1,67$ frente a $2,85 \pm 1,74$ en el grupo de género femenino ($p < 0,000$).

Tabla 35. Distribución de las peticiones clínicas según el número de pruebas por petición diferenciadas por género.

Número de pruebas por petición	Género masculino		Género femenino	
	n	%	n	%
1	8.699	60,99%	2.850	32,40%
2	1.134	7,95%	1.779	20,23%
3	1.458	10,22%	1.009	11,47%
4	1.028	7,21%	926	10,53%
5	926	6,49%	1.485	16,88%
6	871	6,11%	742	8,44%
7	146	1,02%	5	0,06%
Media	$2,13 \pm 1,67$		$2,85 \pm 1,74$	
Mediana	1		2	

Cuando se realizó el análisis del número de marcadores tumorales por petición diferenciando según el paciente presentara patología tumoral o no, los datos revelaron que en el caso de pacientes con patología tumoral la media se incrementaba hasta $3,28 \pm 1,69$, siendo la mediana 2 frente a 1 en el caso de los pacientes que no presentaban la enfermedad (tabla 36).

Tabla 36. Distribución de las peticiones clínicas según el número de pruebas por petición en función de la presencia de patología tumoral.

Número de pruebas por petición	Con patología tumoral		Sin patología tumoral	
	n	%	n	%
1	4.235	46,05%	7.314	52,76%
2	1.374	14,94%	1.539	11,10%
3	1.220	13,27%	1.248	9,00%
4	730	7,94%	1.224	8,83%
5	1.000	10,87%	1.411	10,18%
6	583	6,34%	1.030	7,43%
7	54	0,59%	97	0,70%
Media	$3,28 \pm 1,69$		$2,38 \pm 1,76$	
Mediana	2		1	

Cuando se eliminan las peticiones analíticas que solo incluyen los marcadores tumorales relacionados con el sexo (PSA y HE4), el porcentaje de peticiones con un solo test por petición disminuía al 38,36% (Tabla 37), incrementándose así las medias del número de marcadores tumorales por petición. Éstas fueron de $2,93 \pm 1,79$ en el caso de las mujeres frente a $2,69 \pm 1,80$ marcadores por petición en el grupo de género masculino ($p < 0,000$). Las diferencias que se encontraron entre la media de marcadores tumorales solicitados tanto en el grupo de hombre como en el de mujeres resultaron significativas. E igualmente, dicha diferencia significativa se mantuvo al excluir las peticiones con los marcadores PSA y HE4.

Tabla 37. Distribución global y diferenciada por género del número de pruebas por petición, excluyendo las peticiones con marcadores para patologías ligadas al sexo (PSA, HE4).

pruebas por petición	Peticiones totales		Peticiones género masculino		Peticiones género femenino	
	n	%	n	%	n	%
1	6.742	38,36%	3.926	41,41%	2.816	34,79%
2	2.247	12,79%	1.133	11,95%	1.114	13,76%
3	2.465	14,03%	1.459	15,39%	1.006	12,43%
4	1.951	11,10%	1.025	10,81%	926	11,44%
5	2.410	13,71%	925	9,76%	1.485	18,35%
6	1.609	9,16%	867	9,14%	742	9,17%
7	151	0,86%	146	1,54%	5	0,06%
Media	$2,80 \pm 1,80$		$2,69 \pm 1,80$		$2,93 \pm 1,79$	
Mediana	2		2		3	

Tras hacer esta diferenciación, del número de marcadores tumorales solicitados por petición analítica, referidos a los pacientes que presentan patología oncológica, tras eliminar las peticiones con los marcadores PSA y HE4, los datos mostraron variaciones en media y mediana (tabla 38), respecto al global, observándose una inversión de datos, es decir, siendo mayor ambos datos en el caso de pacientes sin patología tumoral.

Tabla 38. Distribución de las peticiones clínicas según el número de pruebas por petición diferenciadas por la presencia de patología tumoral, excluyendo PSA y HE4

Número de pruebas por petición	Con patología tumoral		Sin patología tumoral	
	n	%	n	%
1	3.055	39,32%	3.687	37,60%
2	1.130	14,54%	1.117	11,39%
3	1.220	15,70%	1.245	12,70%
4	729	9,38%	1.222	12,46%
5	999	12,86%	1.411	14,39%
6	582	7,49%	1.027	10,47%
7	54	0,70%	97	0,99%
Media	2,67±1,73		2,90±1,85	
Mediana	2		3	

Del total de los marcadores tumorales solicitados (55.385), el más requerido fue la AFP con un 23,94% (13.261 pruebas solicitadas), seguido de CEA y CA19.9 con un total de 10.902 y 10.235 test solicitados respectivamente (Figura 9).

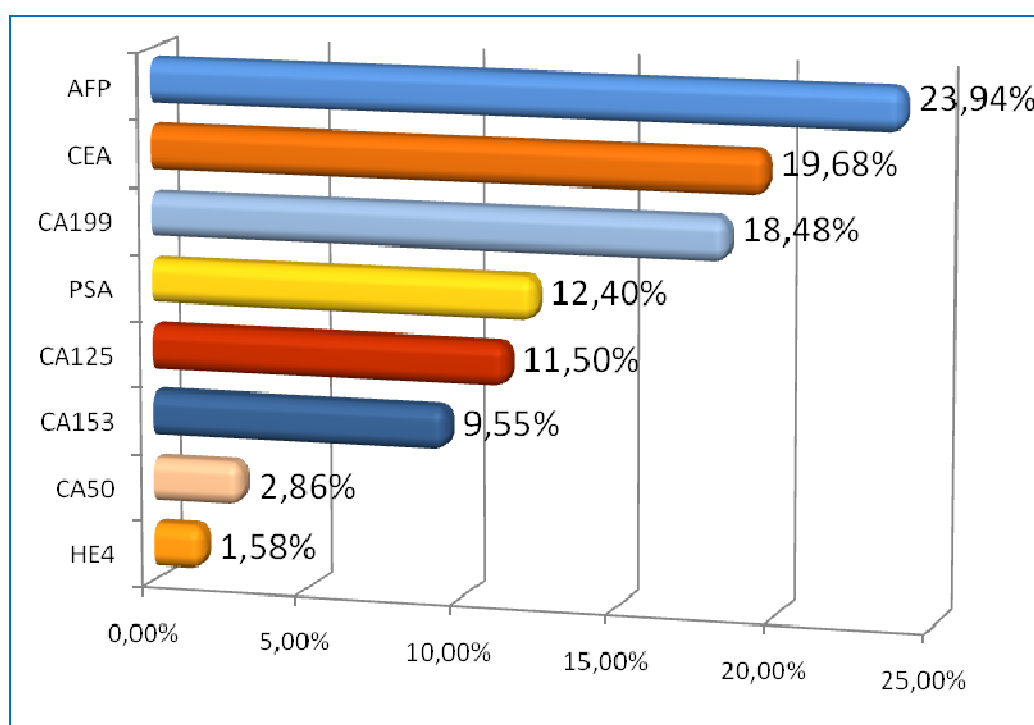


Figura 9. Porcentaje de solicitud de pruebas según tipo de marcador tumoral.

Al analizarlo según género, mostraba una distribución similar de porcentajes de solicitud de marcadores tumorales en las mujeres, no así en el género masculino al estar presente el PSA (Tabla 39).

Tabla 39. Distribución de número de pruebas solicitadas por tipo de marcador tumoral diferenciada por género

Marcador Tumoral	Peticiones género masculino		Peticiones género femenino	
	n	%	n	%
AFP	7.597	25,04%	5.664	22,61%
PSA	6.866	22,63%	*NP	
CA125	1.975	6,51%	4.396	17,55%
CA15.3	2.018	6,65%	3.274	13,07%
CA19.9	5.414	17,85%	4.821	19,25%
CA50	809	2,67%	774	3,09%
CEA	5.655	18,64%	5.247	20,95%
HE5	*NP		874	3,49%
Total	30.334	54,77%	25.050	45,23%

*NP = No procede

En la figura 10, se representa la prescripción relativa de cada marcador tumoral y la distribución de los porcentajes por género respecto del total de su indicación.

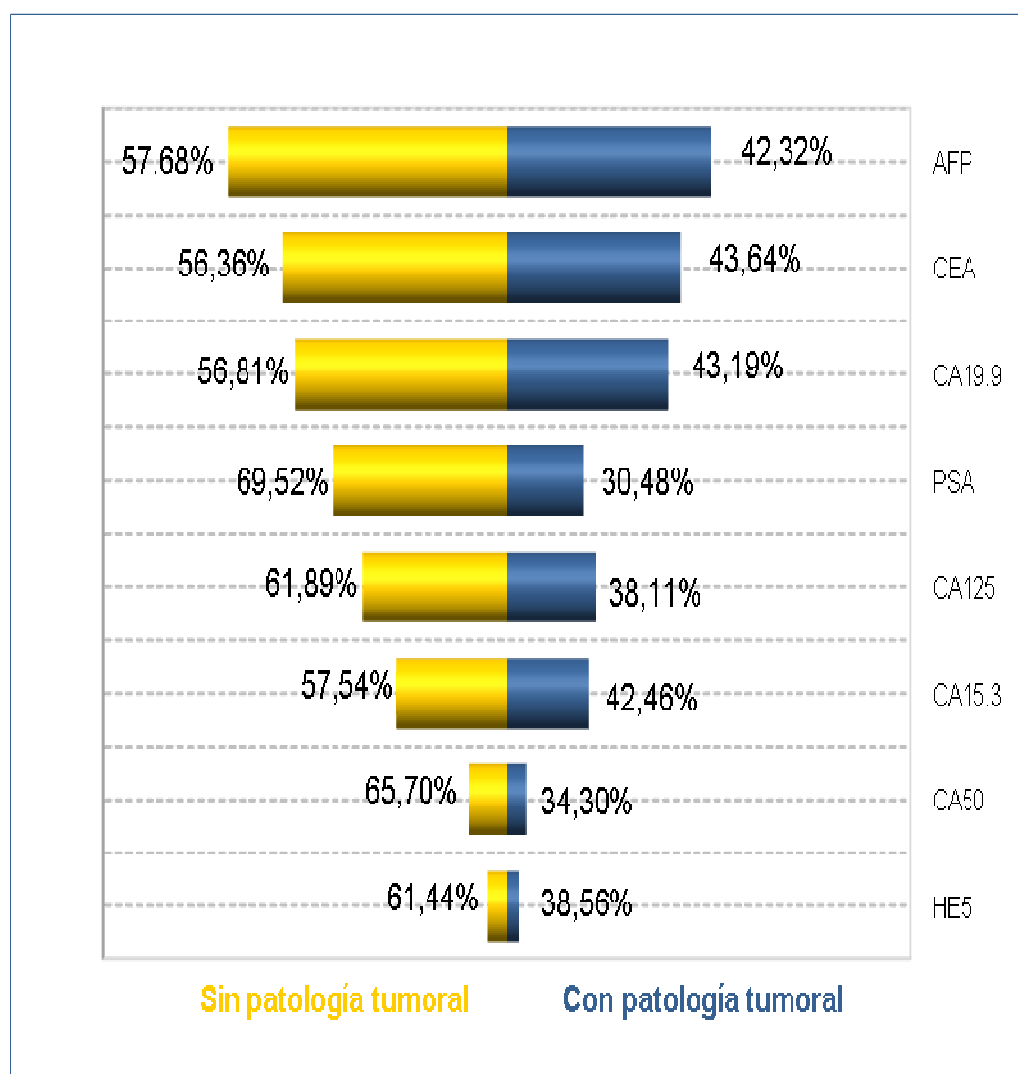


Figura 10. Porcentaje de solicitud de cada tipo de marcador tumoral diferenciado por género.

Al segmentar por pacientes con presencia de patología tumoral o no, los datos mostraron que el orden de solicitud de marcadores tumorales era igual tanto en un grupo como en otro, existiendo claramente una diferencia considerable en el PSA por considerarse un marcador de cribado (tabla 40).

Los dos tipos de marcadores tumorales que se solicitan en menor proporción son CA50 y HE4.

Tabla 40. Distribución de número de pruebas solicitadas por tipo de marcador tumoral según la presencia o no de patología tumoral

Marcador Tumoral	Total		Con patología tumoral		Sin patología tumoral	
	n	%	n	%	n	%
AFP	13.261	23,94%	5.612	25,01%	7.649	23,22%
PSA	6.867	12,40%	2.093	9,33%	4.774	14,49%
CA125	6.371	11,50%	2.428	10,82%	3.943	11,97%
CA15.3	5.292	9,55%	2.247	10,01%	3.045	9,24%
CA19.9	10.235	18,48%	4.421	19,70%	5.814	17,65%
CA50	1.583	2,86%	543	2,42%	1.040	3,16%
CEA	10.902	19,68%	4.758	21,20%	6.144	18,65%
HE4	874	1,58%	337	1,50%	537	1,63%
Total	55.385	100,00%	22.439	100,00%	32.946	100,00%

En la figura 11, se representa la prescripción relativa de cada marcador tumoral y la distribución de los porcentajes, según presencia de patología tumoral respecto del total de su prescripción.

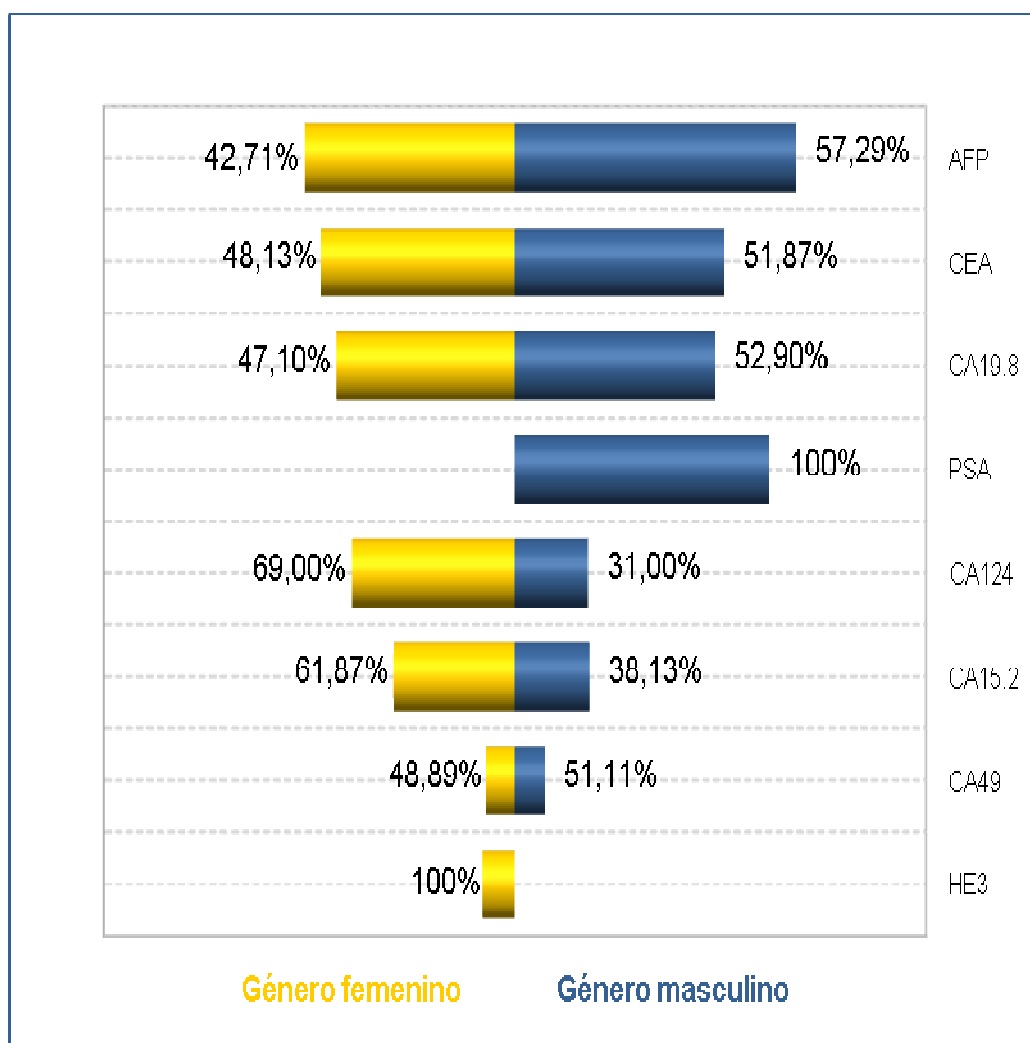


Figura 11. Distribución de los diferentes tipos de marcadores tumorales en función de la presencia de patología tumoral

Cuando se hizo el abordaje global desde la perspectiva de adecuación de las pruebas a las recomendaciones de los diferentes organismos, se observó que, en la población total, el 66,27% de pacientes a los que se les solicitó marcadores tumorales no presentaban patología tumoral.

El número de peticiones solicitadas para estos pacientes ascendía a 13.863 peticiones, lo que suponía el 60,12% de las mismas.

Es decir, de las 23.059 peticiones totales, solo 9.196 (39,88%), correspondientes a los 5.080 pacientes con patología tumoral, se clasificaron como adecuadas según las recomendaciones de uso.

La media del número de peticiones por pacientes en el grupo sin patología oncológica era menor, 1,44 peticiones por paciente en el grupo sin patología oncológica, frente a 1,80 en pacientes con patología tumoral ($p<0,000$).

Estas diferencias estadísticamente significativas se mantuvieron cuando se realizó el mismo análisis suprimiendo las peticiones con los marcadores PSA y HE4 ($p<0,000$).

Si se diferencian por género, la distribución es similar, aunque las medias tanto en pacientes con patología como sin patología tumoral son más elevadas en el género masculino (Tabla 41). Las diferencias encontradas fueron significativas ($p<0,000$) y la mediana era igual a 1 en todos los casos.

En cuanto al resultado (positivo o negativo) obtenido de los marcadores tumorales solicitados, el análisis mostró que del total de marcadores tumorales, el 78,25% fueron negativos.

De los 11.998 marcadores tumorales que dieron un resultado positivo, solo 6.845, un 12,36% del total de marcadores tumorales estudiados (55.385), se relacionaban con pacientes con patología tumoral. El 42,95% de los marcadores tumorales cuyo procesamiento terminó con un resultado positivo correspondía a pacientes sin patología tumoral.

Tabla 41. Número de peticiones en función de la presencia de patología tumoral y diferenciadas por género en la población total y excluyendo marcadores ligados al sexo.

Peticiones totales					Excluidas peticiones con PSA+HE4		
Genero	Patología tumoral	n	%	media	n	%	media
Masculino	si	3.049	34,43%	1,87	2.635	43,01%	1,75
	no	5.807	65,57%	1,46	3.492	56,99%	1,4
Femenino	si	1.998	34,15%	1,7	1.920	34,95%	1,65
	no	3.852	65,85%	1,4	3.573	65,05%	1,36

En la tabla 42 se muestra el porcentaje de resultado positivo por marcador tumoral de forma global y diferenciado por género.

Tabla 42. Porcentaje de marcadores tumorales con resultado positivo por tipo de marcador y género

Marcadores tumorales	Total	género	
		masculino	femenino
AFP	14,76%	16,90%	11,88%
PSA	20,98%	20,99%	NP*
CA125	36,84%	39,80%	35,51%
CA15.3	19,20%	16,90%	20,62%
CA19.9	22,05%	23,64%	20,27%
CA50	20,85%	21,76%	19,90%
CEA	23,08%	21,82%	24,43%
HE4	15,33%	NP*	15,33%

*NP = No procede

Para el estudio sobre la utilidad de los marcadores tumorales, tras su catalogación en los dos grupos (Grupo1 de seguimiento de la enfermedad y Grupo2 de cribado) y eliminando los registros confundentes, se analizaron un total de 19.501 peticiones que englobaban un total de 51.809 marcadores

tumorales. El Grupo1 se compuso del 66,10% de las peticiones, en total 12.891 que englobaban 45.167 marcadores tumorales. El Grupo2 compuesto por el 33,90% restante, un total de 6.010 peticiones y 6.642 marcadores tumorales solicitados (Figura 12).

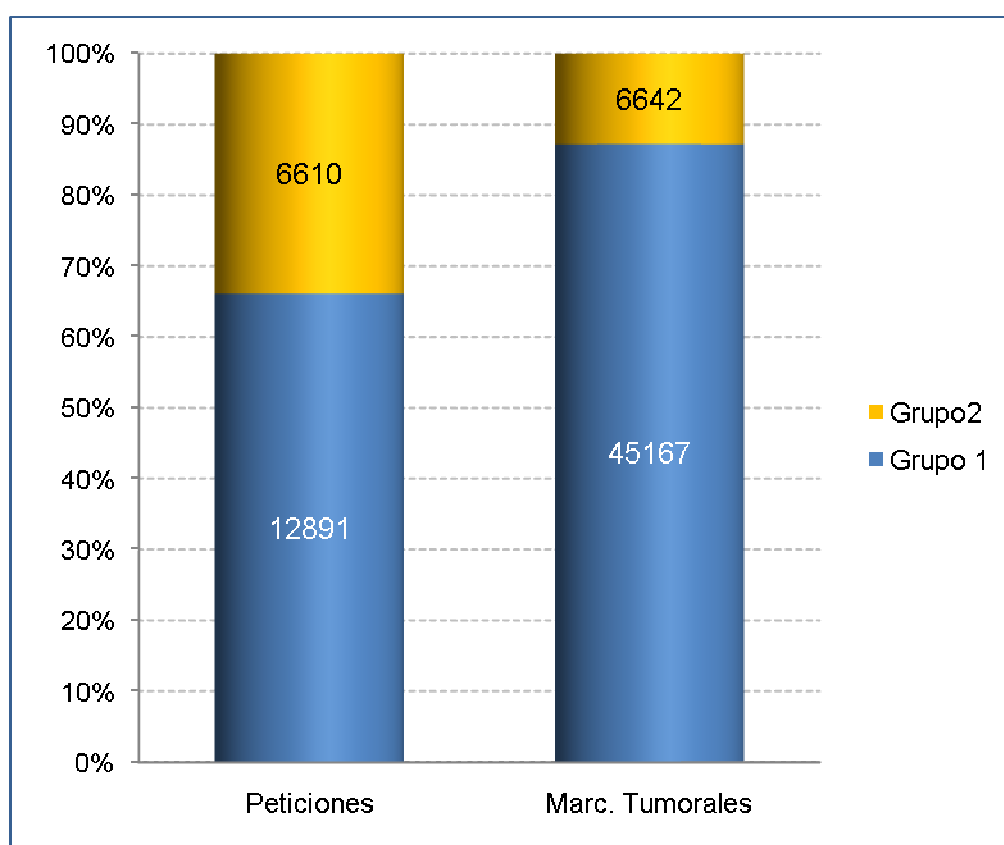


Figura 12. Porcentaje de peticiones y de marcadores tumorales por grupo, según sean de cribado o seguimiento.

Dentro del Grupo1, los dos marcadores más solicitados fueron el CEA y el CA19.9 con 24.13% y 22.66% respectivamente (Tabla 43).

Tabla 43. Distribución de solicitud de marcadores tumorales del Grupo de seguimiento respecto del total y porcentaje de resultados positivos

Marcador Tumoral	n totales	% solicitud / total	n positivos	% positivos / solicitados
CEA	10.901	24,13%	2.516	23,08%
CA199	10.234	22,66%	2.257	22,05%
AFP*	7.867	17,42%	561	7,13%
CA125	6.371	14,11%	2.347	36,84%
CA153	5.292	11,72%	1.016	19,20%
PSA*	2.045	4,53%	252	12,32%
CA50	1.583	3,50%	330	20,85%
HE4	874	1,94%	134	15,33%
Total	45.167	100%	9.413	20,84%

*Sólo se incluyen los que han sido solicitados en peticiones junto a otros marcadores tumorales de seguimiento

Dentro del Grupo1, el número de peticiones por paciente mostró variabilidad [1-24], siendo la media $1,32 \pm 0,82$, que se incrementó hasta $1,43 \pm 1,00$, con intervalo de [1-21], en pacientes con patología tumoral. La mediana fue 1 en ambos casos.

Respecto a la solicitud del número de marcadores tumorales por petición en este grupo también se encontró dispersión. Respecto al análisis global, la media y mediana fueron mayores, $3,5 \pm 1,62$ y 3 respectivamente) y el número

de peticiones con un solo marcador disminuyó al 11,08%, aunque el número de peticiones con 4 ó más marcadores tumorales incrementó hasta el 58,62%. Un 13,68% de las peticiones solicitaron 6 o más marcadores en la misma petición.

Respecto al Grupo2, el 54,86% de las peticiones solicitaban PSA. La media y mediana de número de marcadores tumorales por petición fue de $1 \pm 0,06$ y 1 respectivamente. En cuanto al número de peticiones por paciente, la media fue $1,36 \pm 1,10$ y rango [1-23].

Tras comparar ambos grupos respecto al número de peticiones por paciente (Tabla 44), el análisis mostró asociación entre el número de peticiones y el tipo de marcador empleado, seguimiento o cribado ($p < 0,000$).

Tabla 44. Distribución del número de peticiones en función del grupo donde se han clasificado (seguimiento o de cribado)

Nº Peticiones	Seguimiento		Cribado		total
	n	%	n	%	
1	7.526	77.3%	3.900	80.3%	11.426
2 o más	2.212	22.7%	957	19.7%	3.169
Total	9.738	100%	4.857	100%	14.595

Considerando el uso de los marcadores tumorales, seguimiento o cribado, según las recomendaciones establecidas, los resultados de las pruebas de significación para comparar una proporción observada frente a una proporción teórica, mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

El análisis comparativo de ambos grupos y su distribución según el diagnóstico (Tabla 45 y 46) mostró que mientras que en Grupo2 la ausencia de patología tumoral previa era del 99,85%, la presencia de patología tumoral previa en el estudio del Grupo1 fue en el 43,66% de los casos ($p < 0,001$)

Tabla 45. Distribución de las peticiones del Grupo1, marcadores de seguimiento, según presencia de patología tumoral.

Patología tumoral	n	%
No	7.263	56,34
Si	5.628	43,66
Total	12.891	100

Tabla 46. Distribución de las peticiones del Grupo2, marcadores de cribado, según presencia de patología tumoral.

Patología tumoral	n	%
No	6.600	99,85
Si	10	0,15
Total	6.610	100

El análisis para la estimación del impacto que supondría la aplicación de un protocolo, con los mismos criterios aplicados en la serie española, se realizó sobre 11.954 peticiones que englobaban 31.058 marcadores tumorales, lo que suponía un total de 1.242.320 URVs.

La adecuación inicial obtenida en estos dos años, con los marcadores incluidos en este análisis (CEA, CA125, CA15.3 y CA19.9), alcanzaba el 40,34%, es decir, 4.822 peticiones correspondían a pacientes con patología oncológica.

Indagando sobre el porcentaje de adecuación por años, el análisis mostró una adecuación del 41,46% el primer año y del 39,07% el segundo. Tras realizar el análisis estadístico comparando la serie española y la italiana, no se encontraron diferencias significativas entre ambas series.

Para realizar la estimación del ahorro económico, se consideró solo el primer año, tal como hizo en la serie española y como se ha indicado en la metodología.

Partiendo de la hipótesis de que al implementar el mismo protocolo en el Hospital de Padua, la disminución anual de peticiones hubiese sido similar, en los siguientes cinco años, tal como se monitorizó en la serie española, los datos mostraron que se hubieran dejado de hacer un total de 32.867 marcadores tumorales, lo que hubiera supuesto una disminución de 1.314.686,91 URVs y un ahorro potencial de 167.207€, considerando que se han incluido en la estimación de coste sólo el precio de los reactivos. En la tabla 47 se muestran las estimaciones del ahorro.

Dicha proyección mostró que se podía disminuir más de 350.000 URVs anuales, pasando de hacer unas 650.000 URVs al año a unas 280.000 (tabla 48).

Tabla 47. Coste anual y ahorro estimado al implementar un protocolo de uso adecuado de marcadores tumorales

Periodo	Coste	Ahorro coste*	URVs	Ahorro URVs*
año 1	82.714,29		650.360,00	
año 2	61.209,63	21.504,66	481.276,80	169.083,20
año 3	32.318,94	50.395,35	254.120,02	396.239,98
año 4	34.742,35	47.971,94	273.174,40	377.185,60
año 5	35.379,22	47.335,07	278.181,86	372.178,14
Total	246.364,43	167.207,02	1.937.113,09	1.314.686,91

*El ahorro está referido a lo que se hubiera dejado de gastar si se hubiera implementado el protocolo.

Tabla 48. Consumo real (primer año) y estimación de URVs anuales al implementar un protocolo de uso adecuado de marcadores tumorales.

Marcadores Tumorales	URVs				
	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año
CA125	131.720,00	97.493,60	51.511,75	55.368,80	56.382,43
CA15.3	108.160,00	80.038,40	42.258,11	45.427,20	46.260,03
CA19.9	200.320,00	148.226,40	78.240,65	84.111,20	85.653,97
CEA	210.160,00	155.518,40	82.109,51	88.267,20	89.885,43
Total	650.360,00	481.276,80	254.120,02	273.174,40	278.181,86

Esta disminución estimada de URVs, llevaba asociada un ahorro potencial económico de unos 48.000€ anuales, pasando de gastar unos 83.000 € a unos 35.000 € al año (tabla 49).

Tabla 49. Coste del primer año y estimación del coste anual al implementar un protocolo de uso adecuado de marcadores tumorales.

	Coste				
Marcadores Tumorales	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año
CA125	13.336,65	9.871,23	5.215,56	5.606,09	5.708,72
CA15.3	10.951,20	8.103,89	4.278,63	4.599,50	4.683,83
CA19.9	20.282,40	15.007,92	7.921,87	8.516,26	8.672,46
CEA	38.144,04	28.226,59	14.902,88	16.020,50	16.314,21
Total	82.714,29	61.209,63	32.318,94	34.742,35	35.379,22

Como muestran las tablas anteriores, al diferenciar por tipo de marcador tumoral, como en la serie española, el análisis puso de manifiesto que era el CEA el marcador tumoral con el que se hubiera producido un mayor ahorro (77.111,99€), ya que además de ser la prueba más cara, es el marcador tumoral que tiene una mayor disminución, dejándose de hacer 10.621 pruebas, seguido del marcador tumoral CA19.9 con 10.126 test (tabla 50).

El 63,12%, de las pruebas que se dejarían de hacer, corresponden a estos dos marcadores tumorales (CEA y CA19.9), disminuyéndose las solicitudes anuales de 16.258 a 9.304.

Tabla 50. Estimación del ahorro tras la implementación del protocolo en número de marcadores tumorales, número de URVs y coste.

Marcadores tumorales	n	URV	coste
CA125	6.653	266.123,42	26.945,00 €
CA15.3	5.466	218.656,26	22.138,95 €
CA19.9	10.126	405.047,78	41.011,09 €
CEA	10.621	424.859,46	77.111,99 €
Total	32.867	1.314.686,91	167.207,02 €

En cuanto a la adecuación, en base a los pacientes actuales y considerando que las pruebas que se hubieran dejado de hacer corresponden a peticiones inadecuadas, se hubiese alcanzado al menos el 82,00% de adecuación.

Nota: Parte de los resultados descritos en este apartado han sido publicados en:

Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Plebani M. Diferencias de género en el uso de marcadores tumorales. Rev Calid Asist. 2015 Sep 22. pii: S1134-282X(15)00107-4. doi: 10.1016/j.cali.2015.06.008 (Anexo IIb).

Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Plebani M. Decreasing risk in use of tumor marker for patient safety. 4th World Congress

of Clinical Safety (4WCCS). International Association of Risk Management in Medicine (IARMM) Sep 2015 (Anexo IIc).

También se han enviado y están pendientes de aceptación para su publicación:

Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Efficiency improvements with the adequacy of tumour marker use. Acta Medica Mediterranea (Anexo IIIa).

Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Identifying risk in the use of tumor marker for improve patient safety. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Anexo IIIb).

6.3 Resultados del estudio interseries

6.3.1 Resultados del estudio de la muestra 1 (AFP, PSA, CEA, CA125, CA15.3, CA19.9)

El estudio se realizó sobre un total de 28.154 peticiones analíticas que contenían 60.836 marcadores tumorales (Tabla 51).

Tabla 51. Distribución de las peticiones según país de origen y género

		Peticiones	Total
País	España	5.157	28.154
	Italia	22.997	
Sexo	Mujer	10.557	28.154
	Hombre	17.597	

Del total de peticiones de ambas series, el 81,68% correspondían a la población italiana y el 62,5% eran de género masculino (figura 13).

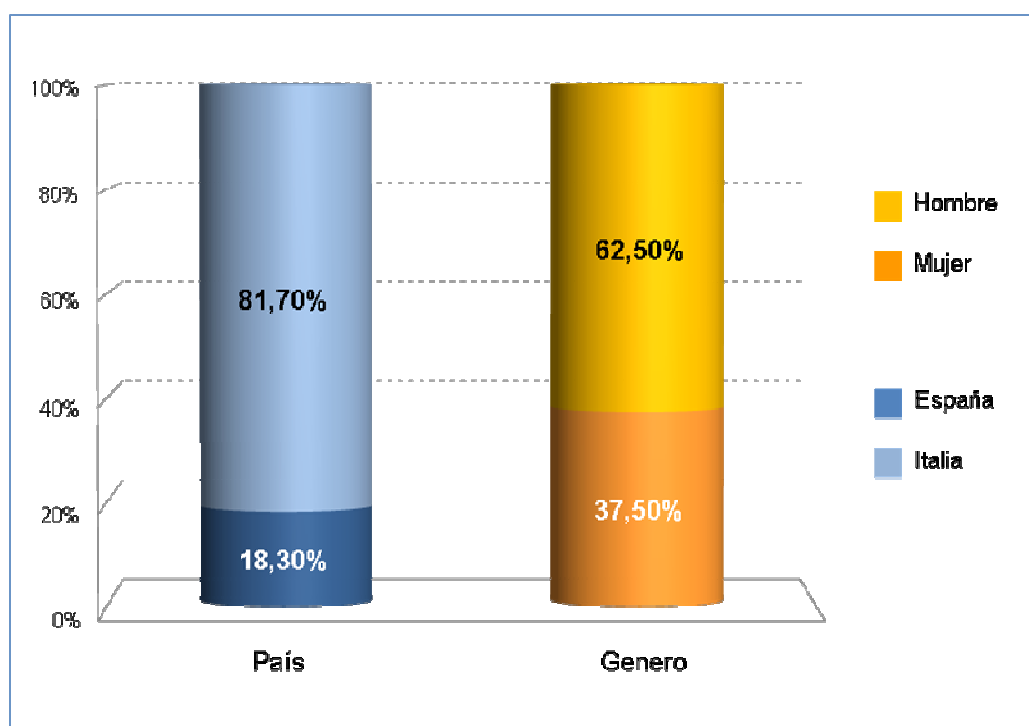


Figura 13. Distribución de la muestra según país de origen y género

La distribución de los marcadores tumorales solicitados es similar en ambas series, siendo la alfafetoproteína el marcador tumoral más solicitado, seguido por antígeno carcioembrionario (Tabla 52).

Tabla 52. Número de peticiones clínicas y marcadores tumorales según país de procedencia

	Serie italiana		Serie Española		Total	
	n	%	n	%	n	%
Peticiones	22.997		5.157		28.154	
Marcadores	52.888	100%	7.948	100%	60.836	100%
AFP	13.246	25,05%	2.627	33,07%	15.879	26,10%
PSA	6.865	12,98%	525	6,60%	7.390	12,15%
CA125	6.366	12,04%	617	7,76%	6.983	11,48%
CA153	5.288	10,00%	852	10,72%	6.140	10,09%
CA199	10.228	19,34%	1.149	14,45%	11.377	18,70%
CEA	10.895	20,60%	2.178	27,40%	13.073	21,49%

En cuanto al número de pruebas por petición, el análisis mostró una elevada variabilidad con una media de $2,16 \pm 1,53$, siendo mayor en la serie italiana, con $2,30 \pm 1,62$ y en el género femenino con $2,54 \pm 1,55$ (tabla 53).

Tabla 53. Estadísticos descriptivos del número de pruebas por petición de la población total, diferenciando por país y género.

	total	País		Género	
		Italia	España	Masculino	Femenino
Media	2,16±1,53	2,30±1,62	1,54±0,80	1,93±1,48	2,54±1,55
Mediana	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00
Min	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Max	6,00	6,00	5,00	6,00	5,00

Analizando el número de pruebas por petición según la procedencia de las mismas (país estudiado) se observó que el 54,4% de las peticiones incluían solo la petición de un marcador tumoral, aunque este porcentaje variaba según la procedencia de origen, siendo un 52,9% en la serie italiana y un 61,0% en la española, con significación estadística ($p<0,000$).

Por el contrario, España presenta un 27,6% de peticiones con solicitud de dos marcadores frente a Italia con un 9,9%.

También cabe resaltar que el 12,1% de las peticiones realizadas incluían la solicitud de 5 marcadores tumorales. De éstas el mayor porcentaje, 14,6%, eran procedente de la población italiana frente al 0,9% procedentes de la española (tabla 54) e igualmente, como el resto de los datos, con significación estadística ($p<0,000$).

Tabla 54. Relación entre el número de pruebas por petición y país de procedencia de las mismas

País	nº pruebas / petición							
	1	2	3	4	5	6	total	
España	Total	3.146	1.425	439	102	45	0	5.157
	% de país	61,00%	27,60%	8,50%	2,00%	0,90%	0,00%	100,00%
	% de pruebas /petición	20,50%	38,60%	14,60%	4,80%	1,30%	0,00%	18,30%
Italia	Total	12.176	2.270	2.572	2.033	3.350	596	22.997
	% de país	52,90%	9,90%	11,20%	8,80%	14,60%	2,60%	100,00%
	% de pruebas /petición	79,50%	61,40%	85,40%	95,20%	98,70%	100,00%	81,70%
Total	Total	15.322	3.695	3.011	2.135	3.395	596	28.154
	% de país	54,40%	13,10%	10,70%	7,60%	12,10%	2,10%	100,00%
	% de pruebas /petición	100,00%	100,00%	0,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

El análisis realizado en cuanto a la adecuación de la solicitud de pruebas, en esta muestra que incluye AFP, y PSA (pruebas que se pueden usar en cribado), puso en relieve que el porcentaje de pruebas que fueron calificadas como procedentes, era del 73,1%, habiendo diferencias significativas ($p<0,000$) entre las series estudiadas, un 68,6% en la serie italiana frente al 93,1% de la serie española (tabla 55)

Tabla 55. Relación entre la adecuación de las peticiones y el país de procedencia de la petición

País		Adecuación de la petición		
		Si	No	Total
España	Total	4.801	356	5.157
	% de país	93,10%	6,90%	100,0%
	% de adecuación	23,30%	4,70%	18,30%
Italia	Total	15.766	7.231	22.997
	% de país	68,60%	31,40%	100,00%
	% de adecuación	76,70%	95,30%	81,70%
Total	Total	20.567	7.587	28.154
	% de país	73,10%	26,90%	100,00%
	% de adecuación	100,00%	100,00%	100,00%

En cuanto al número de peticiones por paciente, en el conjunto de ambas series, la media fue de $1,59\pm 1,34$ con intervalo de [1-33].

Tabla 56. Relación entre el número de peticiones por paciente y el país de procedencia de la petición

País	nº de peticiones por paciente						
	1	2	3	4	≥5	total	
España	Total	1.972	551	235	135	143	5.157
	% de país	65,0%	18,1%	7,7%	4,4%	4,70%	100,00%
	% de petición /paciente	16,2%	16,2%	20,7%	29,3%	25,27%	18,30%
Italia	Total	10.226	2.850	898	326	423	22.997
	% de país	69,5%	19,4%	6,1%	2,2%	2,60%	100,00%
	% de petición /paciente	83,8%	83,8%	79,3%	70,7%	74,73%	81,70%
Total	Total	12.198	3.401	1.133	461	566	28.154
	% de país	68,7%	19,2%	6,4%	2,6%	3,00%	100,00%
	% de petición /paciente	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

La serie española presentó una media de $1,70 \pm 1,26$, con un intervalo de [1-11] frente a la serie italiana con una media de $1,56 \pm 1,35$ y un intervalo de [1-33]. En todos los casos la mediana fue 1.

La población española presentó un mayor porcentaje de número de pruebas por paciente que la población italiana.

Los datos mostraron que en ésta última había un 69,5% de pacientes con una sola petición frente al 65% de los españoles, siendo las diferencias estadísticamente significativas (tabla 56).

Al realizar este mismo análisis, en el conjunto de la muestra (serie italiana y serie española) para determinar la variabilidad según género, los datos mostraron que existía diferencias significativas ($p < 0,000$) en el número de pruebas por petición y en la adecuación de pruebas al diferenciar por género.

El análisis mostró que a las mujeres se les hacía un mayor número de pruebas por petición que al conjunto de los hombres.

Por otro lado aparecía en la población masculina que el porcentaje de peticiones con 2 o más pruebas era del 35,69%, mientras que en las mujeres fue de 62,40% (tabla 57).

Tabla 57. Relación entre el número de pruebas por petición y el género

Género		nº pruebas / petición						
		1	2	3	4	5	6	total
Género femenino	Total	3.968	2.200	1.184	1.087	2.118	0	10.557
	% de género	37,60%	20,80%	11,20%	10,30%	20,10%	0,00%	100,00%
	% de pruebas /petición	25,90%	59,50%	39,30%	50,90%	62,40%	0,00%	37,50%
Género masculino	Total	11.354	1.495	1.827	1.048	1.277	596	17.597
	% de género	64,50%	8,50%	10,40%	6,00%	7,30%	3,40%	100,00%
	% de pruebas /petición	74,10%	40,50%	60,70%	49,10%	37,60%	100,00%	62,50%
Total	Total	15.322	3.695	3.011	2.135	3.395	596	28.154
	% de género	54,40%	13,10%	10,70%	7,60%	12,10%	2,10%	100,00%
	% de pruebas /petición	100,00 %	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

En cuanto a la adecuación de pruebas, se puso de manifiesto que en el grupo de hombres la adecuación de pruebas era mayor que en las mujeres con diferencias significativas ($p < 0,000$), con un 80,7% y 60,4% respectivamente (tabla 58)

Tabla 58. Relación entre la adecuación de las peticiones analíticas y el género

Genero		Adecuación de la petición		
		Si	No	Total
Género femenino	Total	6.375	4.183	10.557
	% de género	60,40%	39,60%	100,00%
	% de adecuación	31,00%	55,10%	37,50%
Género masculino	Total	14.192	3.405	17.597
	% de género	80,70%	19,30%	100,00%
	% de adecuación	69,00%	44,90%	62,50%
Total	Total	20.567	7.587	28.154
	% de género	73,10%	26,90%	100,00%
	% de adecuación	100,00%	100,00%	100,00%

Por último, tras realizar el análisis del número de peticiones por paciente y diferenciar por género, se puso de manifiesto diferencias entre hombres y mujeres con una $p < 0,028$ (Tabla 59).

Tabla 59. Relación entre el número de peticiones por paciente y el género

Género		nº de peticiones por paciente					
		1	2	3	4	≥5	total
Género femenino	Total	4.747	1.364	400	147	189	6.847
	% de genero	69,30%	19,90%	5,80%	2,10%	2,70%	100,00%
	% de petición /paciente	38,90%	40,10%	35,30%	31,90%	33,39%	38,60%
Género masculino	Total	7.451	2.037	733	314	377	10.912
	% de género	68,30%	18,70%	6,70%	2,90%	3,30%	100,00%
	% de petición /paciente	61,10%	59,90%	64,70%	68,10%	66,61%	61,40%
Total	Total	12.198	3.401	1.133	461	566	17.759
	% de género	68,70%	19,20%	6,40%	2,60%	3,00%	100,00%
	% de petición /paciente	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

6.3.2 Resultados del estudio de la muestra 2 (CEA, CA125, CA15.3, CA19.9)

El estudio se realizó sobre un total de 15.404 peticiones analíticas que contenían 48.086 marcadores tumorales (tabla 60), correspondientes a 11.181 pacientes. Del total de peticiones, el 83,80% correspondían a la población italiana y el 54,80% eran de género femenino (figura 14).

Tabla 60. Distribución de la muestra según país de origen y género

		Peticiones	Total
País	España	2.500	15.404
	Italia	12.904	
Sexo	Mujer	8.441	15.404
	Hombre	6.963	

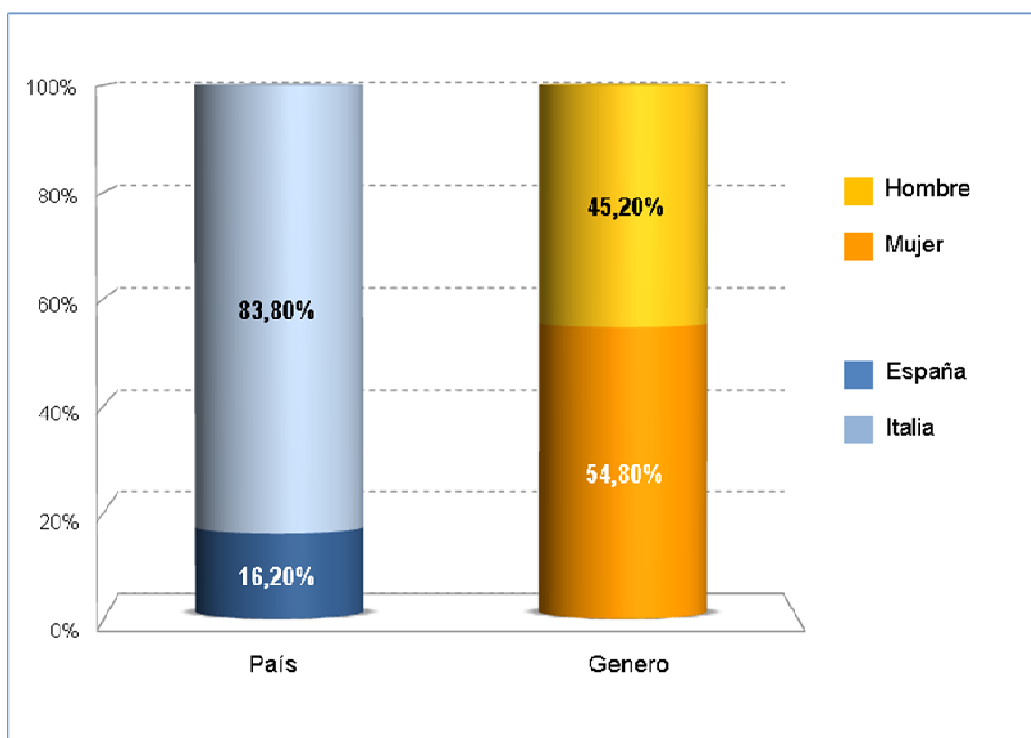


Figura 14. Distribución de la muestra según país de origen y género

La media de pruebas por petición fue de $3,12 \pm 1,50$. Investigando el número de pruebas por petición según la procedencia de las mismas (país estudiado) se puso de manifiesto que, a diferencia del 54,4% cuando se incluían las peticiones de AFP y PSA, el 16,7% de las peticiones incluían solo la petición de un marcador tumoral. Este porcentaje variaba según el origen de la petición, siendo un 16,0% en la serie italiana y un 20,5% en la española, con significación estadística ($p < 0,000$). Por el contrario España presentó un 56,4% de peticiones con solicitud de dos marcadores frente a Italia con un 17,7%. Por otro lado cabe resaltar que la serie italiana mostró un 26,0% de peticiones que incluían la solicitud de 5 marcadores tumorales y un 4,6% con 6 pruebas por petición frente al 1,8% y 0,0% respectivamente de la serie española (tabla 61). Igualmente, como el resto de los datos, se mostró con significación estadística ($p < 0,000$).

Tabla 61. Relación entre el número de pruebas por petición y el país de procedencia de las mismas

País	nº pruebas / petición							
	1	2	3	4	5	6	total	
España	Total	512	1.409	434	101	44	0	2.500
	% de país	20,50%	56,40%	17,40%	4,00%	1,80%	0,00%	100,00%
	% de pruebas /petición	19,90%	38,10%	14,40%	4,70%	1,30%	0,00%	16,20%
Italia	Total	2.060	2.286	2.577	2.034	3.351	596	12.904
	% de país	16,00%	17,70%	20,00%	15,80%	26,00%	4,60%	100,00%
	% de pruebas /petición	80,10%	61,90%	85,60%	95,30%	98,70%	100,00%	83,80%
Total	Total	2.572	3.695	3.011	2.135	3.395	596	15.404
	% de país	16,70%	24,00%	19,50%	13,90%	22,00%	3,90%	100,00%
	% de pruebas /petición	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

El análisis realizado, a ambas series, en cuanto a la adecuación de la solicitud de pruebas, al excluir AFP, y PSA, mostró que el aparecía un menor porcentaje de pruebas que fueron calificadas como procedentes. Este fue del 50,8% respecto del 73,1% que se obtuvo incluyendo ambos marcadores. Respecto a la variabilidad en función de la procedencia de la petición, los datos pusieron de manifiesto la diferencia, estadísticamente significativa ($p<0,000$), existente entre la serie española con un 86,1% de peticiones adecuadas frente al 43,9% de la serie italiana (tabla 62).

Tabla 62. Relación entre la adecuación de pruebas solicitadas y país de procedencia de las mismas

País		Adecuación de la petición		
		Si	No	Total
España	Total	2.153	347	2.500
	% de país	86,1%	13,9%	100,0%
	% de adecuación	27,5%	4,6%	16,2%
Italia	Total	5.665	7.239	12.904
	% de país	43,9%	56,1%	100,00%
	% de adecuación	72,5%	95,4%	83,80%
Total	Total	7.818	7.586	12.904
	% de país	50,8%	49,2%	100,00%
	% de adecuación	100,00%	100,00%	100,00%

En cuanto al número de peticiones por paciente, en el conjunto de ambas series, la media fue de $1,38\pm0,90$ con intervalo de [1-24].

Tabla 63. Relación entre el número de peticiones por paciente y país de procedencia de las mismas

País	nº de peticiones por paciente						
	1	2	3	4	≥5	total	
España	Total	834	286	131	76	70	1.397
	% de país	59,7%	20,5%	9,4%	5,4%	5,0%	100,0%
	% de petición /paciente	9,9%	14,7%	26,5%	42,9%	48,0%	12,5%
Italia	Total	7.590	1.653	364	101	76	9.784
	% de país	77,6%	16,9%	3,7%	1,0%	0,7%	100,0%
	% de petición /paciente	90,1%	85,3%	73,5%	57,1%	52,1%	87,5%
Total	Total	8.424	1.939	495	177	146	11.181
	% de país	75,3%	17,3%	4,4%	1,6%	1,3%	100,0%
	% de petición /paciente	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Al diferenciar entre ambas series, española e italiana, los datos mostraron en la serie española una media de $1,80 \pm 1,26$ con intervalo de [1-10] y en la serie italiana de $1,32 \pm 0,82$ con intervalo de [1-24]. En todos los casos la mediana fue 1.

Del mismo modo que en el estudio anterior, la población española presentó un mayor porcentaje de número de pruebas por paciente que la población italiana.

Los datos revelaron en la serie española un 19,8% de pacientes con solicitud de 3 o más peticiones frente al 5,4% de la serie italiana (tabla 63).

En sentido contrario apareció un 77,6% de pacientes con una sola petición frente al 59,7% de los españoles, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,000$).

Al realizar este mismo análisis en el conjunto de la muestra (serie italiana y serie española) para determinar la variabilidad según género, tal como se hizo en el estudio anterior incluyendo AFP y PSA, los datos mostraron que, igualmente, existía diferencias significativas ($p < 0,000$) al analizar el número de pruebas por petición según género.

En este caso a diferencia del análisis anterior a los hombres se les realizan más pruebas por petición que a las mujeres. Mientras que en el grupo de mujeres el porcentaje de peticiones con 3 o más pruebas era del 52,00%, en el grupo de los hombres se incrementó a 68,20% (tabla 64).

Tabla 64. Relación entre el número de pruebas por petición y el género

Género		nº pruebas / petición						
		1	2	3	4	5	6	total
Género femenino	Total	8.434	2.200	1.184	1.086	2.118	0	8.434
	% de género	100,0%	26,1%	14,0%	12,9%	25,1%	0,0%	100,0%
	% de pruebas /petición	54,8%	59,5%	39,3%	50,9%	62,4%	0,0%	54,8%
Género masculino	Total	6.970	1.495	1.827	1.049	1.277	596	6.970
	% de género	100,0%	21,4%	26,2%	15,1%	18,3%	8,6%	100,0%
	% de pruebas /petición	45,2%	40,5%	60,7%	49,1%	37,6%	100,0%	45,2%
Total	Total	15.404	3.695	3.011	2.135	3.395	596	15.404
	% de género	100,0%	24,0%	19,5%	13,9%	22,0%	3,9%	100,0%
	% de pruebas /petición	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Sin embargo no existía diferencias significativas en la adecuación de pruebas al diferenciar por género ($p < 0,373$) presentándose un 50,40% de adecuación en mujeres y un 51,10% en hombres (Tabla 65).

Tabla 65. Relación entre la adecuación de las pruebas y el género

Genero		Adecuación de la petición		
		Si	No	Total
Género femenino	Total	4.253	4.181	8.434
	% de género	50,40%	49,60%	100,00%
	% de adecuación	54,40%	55,10%	54,80%
Género masculino	Total	3.565	3.405	6.970
	% de género	51,10%	48,90%	100,00%
	% de adecuación	45,60%	44,90%	45,20%
Total	Total	7.818	7.586	15.404
	% de género	50,80%	49,20%	100,00%
	% de adecuación	100,00%	100,00%	100,00%

Por último, en el número de peticiones por paciente al diferenciar por género, igualmente se puso de manifiesto diferencias entre hombres y mujeres con una $p < 0,000$ (Tabla 66).

Tabla 66. Relación entre el número de peticiones por paciente y el género

Género		nº de peticiones por paciente					
		1	2	3	4	≥5	total
Género femenino	Total	4.248	1.165	297	105	91	5.906
	% de genero	71,9%	19,7%	5,0%	1,8%	1,5%	100,0%
	% de petición /paciente	50,4%	60,1%	60,0%	59,3%	62,3%	52,8%
Género masculino	Total	4.176	774	198	72	55	5.275
	% de género	79,2%	14,7%	3,8%	1,4%	1,0%	100,0%
	% de petición /paciente	49,6%	39,9%	40,0%	40,7%	37,7%	47,2%
Total	Total	8.424	1.939	495	177	146	11.181
	% de género	75,3%	17,3%	4,4%	1,6%	1,3%	100,0%
	% de petición /paciente	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

6.3.3 Resultados del estudio segmentando por género.

Al estratificar por género y repetir los análisis para identificar variabilidad en cuanto a número de pruebas por petición, número de peticiones por paciente y adecuación de pruebas, dependiendo de la procedencia de las pruebas, es decir según país de origen el estudio mostró que había diferencias significativas ($p < 0,000$), obteniéndose los siguientes datos:

6.3.3.1 Población femenina:

Al igual que en los puntos anteriores se estudiaron dos muestras, la muestra 1 que incluía los 6 marcadores (AFP, PSA, CEA, CA125, CA15.3 y CA19.9) y la muestra 2 que incluía solo los 4 últimos (CEA, CA125, CA15.3, CA19.9).

6.3.3.1.1 Resultados del estudio de la muestra 1:

Los datos pusieron de manifiesto que en la población italiana había un porcentaje superior de peticiones con un número de pruebas por petición igual o mayor de 3. Se observó que mientras que en la serie española este porcentaje era de 13,70% en la serie italiana se incrementaba a 47,30%, con una $p < 0,000$ (tabla 67).

De las 10.557 peticiones realizadas, correspondientes a 6.847 mujeres (el 85,5% italianas), apareció un 60,4% de adecuación, mostrándose una diferencia importante entre el 54,6% para la serie italiana y un 88,6% en la serie española (tabla 68), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,000$).

Tabla 67. Relación entre el número de pruebas por petición y el país de procedencia de las mismas, en la población femenina

País		nº pruebas / petición					
		1	2	3	4	5	total
España	Total	486	1.077	157	89	2	1.811
	% de país	26,8%	59,5%	8,7%	4,9%	0,1%	100,0%
	% de pruebas /petición	12,2%	49,0%	13,3%	8,2%	0,1%	17,2%
Italia	Total	3.482	1.123	1.027	998	2116	8.746
	% de país	39,8%	12,8%	11,7%	11,4%	24,2%	100,0%
	% de pruebas /petición	87,8%	51,0%	86,7%	91,8%	99,9%	82,8%
Total	Total	3.968	2.200	1.184	1.087	2.118	10.557
	% de país	37,6%	20,8%	11,2%	10,3%	20,1%	100,0%
	% de pruebas /petición	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Dentro del grupo de mujeres no se encontró ninguna petición en la que se solicitaran los 6 marcadores tumorales estudiados.

Tabla 68. Relación entre la adecuación de pruebas solicitadas y el país de procedencia de la petición, en la población femenina

País		Adecuación de la petición		
		Si	No	Total
España	Total	1.604	207	1.811
	% de país	88,60%	11,40%	100,00%
	% de adecuación	25,20%	4,90%	17,20%
Italia	Total	4.771	3.975	8.746
	% de país	54,60%	45,40%	100,00%
	% de adecuación	74,90%	95,10%	82,90%
Total	Total	6.375	4.182	1.057
	% de país	60,40%	39,60%	100,00%
	% de adecuación	100,00%	100,00%	100,00%

La media del número de peticiones por paciente, fue de $1,54 \pm 1,25$ con un intervalo de [1-23], siendo para la serie española de $1,82 \pm 1,27$ con un intervalo de [1-10] y la italiana de $1,49 \pm 1,24$ con un intervalo de [1-23]. Siendo la mediana tanto en el global como en ambas series de 1. Los datos mostraron que al 69, 3% de los pacientes se les solicitaba una sola petición en el periodo de estudio (tabla 69), siendo en el 71,2% en las mujeres italianas frente al 58,2% en las españolas. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,000$).

Tabla 69. Relación entre el número de peticiones por paciente y el por país de procedencia de las mismas, en la población femenina

País	nº de peticiones por paciente						
	1	2	3	4	≥5	total	
España	Total	580	205	107	52	996	
	% de país	58,2%	20,6%	10,7%	5,2%	100,0%	
	% de petición /paciente	12,2%	15,0%	26,8%	35,4%	27,5%	14,5%
Italia	Total	4.167	1.159	293	95	137	5.851
	% de país	71,2%	19,8%	5,0%	1,6%	2,2%	100,0%
	% de petición /paciente	87,8%	85,0%	73,3%	64,6%	72,5%	85,5%
Total	Total	4.747	1.364	400	147	189	6.847
	% de país	69,3%	19,9%	5,8%	2,1%	2,7%	100,0%
	% de petición /paciente	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

6.3.3.1.2 Resultados del estudio de la muestra 2:

Tras eliminar los marcadores AFP y PSA y seleccionar la población femenina, quedaron 8.434 registros correspondientes a 5.906 mujeres, de los que el 79,9% correspondían a la serie italiana.

El estudio de las pruebas por petición mostró una media de $2,93 \pm 1,5$ con un intervalo de [1-5] poniéndose de manifiesto que en la población italiana había un porcentaje superior de peticiones con un mayor número de pruebas por petición, más concretamente cuando se indagó sobre las peticiones con 3 o más pruebas por petición.

Los datos mostraron que mientras que en la serie española este porcentaje era de 14,50%, en la serie italiana se incrementaba al 61,50% (tabla 70), con significación estadística ($p < 0,000$), dato éste último muy superior al mostrado cuando en el análisis se incluyeron los marcadores tumores AFP y el PSA que fue de 47,30%.

Dentro del grupo de mujeres no se encontró ninguna petición en la que se solicitaran los 6 marcadores tumorales estudiados.

De las 8.434 peticiones analizadas de la población femenina, los datos reflejaron, que, al diferenciar por la procedencia de la petición, el porcentaje global del 50,4%, correspondiente a las peticiones consideradas como adecuadas, varió, mostrándose el 41,0% en la población femenina italiana, frente al 88,0% de las mujeres españolas (tabla 71). Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas ($p < 0,000$).

Tabla 70. Relación entre el número de pruebas por petición y el país de procedencia de las mismas en la población femenina

País	nº pruebas / petición						
	1	2	3	4	5	total	
España	Total	380	1.069	155	89	2	1.695
	% de país	22,4%	63,1%	9,1%	5,3%	0,1%	100,0%
	% de pruebas /petición	20,6%	48,6%	13,1%	8,2%	0,1%	20,1%
Italia	Total	1.466	1.131	1.029	997	2.126	6.739
	% de país	21,8%	16,8%	15,3%	14,8%	31,4%	100,0%
	% de pruebas /petición	79,4%	51,4%	86,9%	91,8%	99,9%	79,9%
Total	Total	1.846	2.200	1.184	1.086	2.118	8.434
	% de país	21,9%	26,1%	14,0%	12,9%	25,1%	100,0%
	% de pruebas /petición	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 71. Relación entre la adecuación de pruebas solicitadas y el país de procedencia de la petición en la población femenina

País		Adecuación de la petición		
		Si	No	Total
España	Total	1.491	204	1.695
	% de país	88,00%	12,00%	100,00%
	% de adecuación	35,10%	4,90%	20,10%
Italia	Total	2.762	3.977	6.739
	% de país	41,00%	59,00%	100,00%
	% de adecuación	64,90%	95,10%	79,90%
Total	Total	4.253	4.181	8.434
	% de país	50,40%	49,60%	100,00%
	% de adecuación	100,00%	100,00%	100,00%

La media del número de peticiones por paciente, fue de $1,43 \pm 0,93$ con un intervalo de [1-21]. Esta media se mostró diferente dependiendo de la población de origen de las peticiones. En la población española la media del número de peticiones por paciente fue de $1,85 \pm 1,27$ con un intervalo de [1-10] mientras que la media del número de peticiones por paciente italiana fue de $1,35 \pm 0,83$ con un intervalo de [1-21]. La mediana en todos los casos fue 1.

El análisis puso de manifiesto que al 71,9% de los pacientes se les solicitaba una sola petición en el periodo de estudio, incrementándose este porcentaje a 74,8% en las mujeres italianas frente al 56,3% en las españolas (tabla 72). Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,000$). Cabe resaltar la diferencia entre ambas poblaciones cuando el número de peticiones por paciente es igual o superior a 5, donde en la serie española alcanza el 5,30% frente a la italiana con un 0,70%.

Tabla 72. Relación entre el número de peticiones por paciente y el país de procedencia de las mismas, en la población femenina

País		nº de peticiones por paciente					
		1	2	3	4	≥5	total
España	Total	516	199	105	48	49	917
	% de país	56,30%	21,70%	11,50%	5,20%	5,30%	100,00%
	% de petición /paciente	12,10%	17,10%	35,40%	45,70%	53,85%	15,50%
Italia	Total	3.732	966	192	57	42	4.989
	% de país	74,80%	19,40%	3,80%	1,10%	0,70%	100,00%
	% de petición /paciente	87,90%	82,90%	64,60%	54,30%	46,15%	84,50%
Total	Total	4.248	1.165	297	105	91	5.906
	% de país	71,90%	19,70%	5,00%	1,80%	1,50%	100,00%
	% de petición /paciente	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

6.3.3.2 Población masculina

Al igual que en la población femenina, se estudiaron las dos muestras, la muestra 1 con los 6 marcadores del estudio de variabilidad (AFP, PSA, CEA, CA125, CA15.3 y CA19.9) y la muestra 2 que incluía solo los 4 últimos (CEA, CA125, CA15.3, CA19.9)

6.3.3.2.1 Resultados del estudio de la muestra 1:

De forma similar, como se encontró en la población femenina, en el caso de los hombres, los datos pusieron de manifiesto que en la población italiana había un porcentaje superior de peticiones con un número de pruebas por petición igual o mayor de 3.

Los datos pusieron de manifiesto un 10,10% en la serie española frente al de la serie italiana que se incrementaba hasta 26,76% ($p < 0,000$).

Además el porcentaje de peticiones con un solo marcador era más elevado en la población española con un 79,50% respecto de la italiana (61,01%) también con significación estadística, con una $p < 0,000$ (tabla 73).

De las 17.597 peticiones realizadas, correspondiente a un total de 10.912 hombres, de los cuales el 18,7% eran españoles, un 80,7% fueron calificadas como adecuadas, mostrándose diferencias estadísticamente significativas entre la serie española con un 95,5% y la italiana con un 77,2% (tabla 74).

Tabla 73. Relación entre el número de pruebas por petición y el país de procedencia de las mismas en la población masculina

País	nº pruebas / petición							
	1	2	3	4	5	6	total	
España	Total	2.660	348	282	13	43	0	3.346
	% de país	79,50%	10,40%	8,43%	0,39%	1,29%	0,00%	100,00%
	% de pruebas /petición	23,43%	23,28%	15,44%	1,24%	3,37%	0,00%	19,01%
Italia	Total	8.694	1.147	1.545	1.035	1.234	596	14.251
	% de país	61,01%	8,05%	10,84%	7,26%	8,66%	4,18%	100,00%
	% de pruebas /petición	76,57%	76,72%	84,56%	98,76%	96,63%	100,00%	80,99%
Total	Total	11.354	1.495	1.827	1.048	1.277	596	17.597
	% de país	64,52%	8,50%	10,38%	5,96%	7,26%	3,39%	100,00%
	% de pruebas /petición	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Tabla 74. Relación entre la adecuación de las pruebas solicitadas y el país de procedencia de la petición en la población masculina

País		Adecuación de la petición		
		Si	No	Total
España	Total	3.197	149	3.346
	% de país	95,50%	4,50%	100,00%
	% de adecuación	22,50%	4,40%	19,00%
Italia	Total	10.995	3.256	14.251
	% de país	77,20%	22,80%	100,00%
	% de adecuación	77,50%	95,60%	81,00%
Total	Total	14.192	3.405	17.597
	% de país	80,70%	19,30%	100,00%
	% de adecuación	100,00%	100,00%	100,00%

La media de peticiones por paciente en la población masculina fue de $1,61 \pm 1,39$ con un intervalo de [1-33]; ésta variaba dependiendo de la procedencia de las peticiones. Así para la serie española se encontró una media de $1,64 \pm 1,26$ con un intervalo de [1-11] y en la población italiana la media fue de $1,61 \pm 1,42$ con un intervalo de [1-33]. En global, para el 69, 3% de los pacientes se les solicitó una sola petición en el periodo de estudio, mostrándose el 71,2% en las mujeres italianas frente al 58,2% en las españolas, con significación estadística, $p < 0,004$ (tabla 75).

Tabla 75. Relación entre el número de peticiones por paciente y el por país de procedencia de las mismas, en la población masculina

País	nº de peticiones por paciente						
	1	2	3	4	≥5	total	
España	Total	1.392	346	128	83	91	2.040
	% de país	68,20%	17,00%	6,30%	4,10%	4,30%	100,00%
	% de petición /paciente	18,70%	17,00%	17,50%	26,40%	24,14%	18,70%
Italia	Total	6.059	1.691	605	231	286	8.872
	% de país	68,30%	19,10%	6,80%	2,60%	3,00%	100,00%
	% de petición /paciente	81,30%	83,00%	82,50%	73,60%	75,86%	81,30%
Total	Total	7.451	2.037	733	314	377	10.912
	% de país	68,30%	18,70%	6,70%	2,90%	3,30%	100,00%
	% de petición /paciente	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

6.3.3.2.2 Resultados del estudio de la muestra 2:

Después de excluir las peticiones que contenía solo la petición de marcadores tumorales usado para cribado (AFP y PSA), se analizaron 6.970 registros correspondientes a 5.275 pacientes.

La media de número de pruebas por petición en la población masculina fue de $3,35 \pm 1,47$ con un intervalo de [1-6].

Al igual que se puso de manifiesto en la población femenina, en el caso de los hombres, también se identificó en la serie italiana un porcentaje mayor de peticiones con un número de pruebas por petición igual o superior a 3. Esta diferencia encontrada fue estadísticamente significativa ($p < 0,000$). Se observó que, mientras que en la serie española este porcentaje fue del 41,40% en la serie italiana se incrementó hasta el 71,60% (tabla 76).

No se encontraron peticiones con solicitud de 6 marcadores entre los hombres españoles, en contraposición apareció un 9,70% de peticiones de la serie italiana con solicitud de 6 marcadores tumorales.

De las 6.970 peticiones revisadas, correspondientes en su mayoría a hombres italianos (88,5%), fueron calificadas como adecuadas el 51,1%, mostrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,000$) entre el porcentaje de adecuación presentado por la serie masculina española y la serie masculina italiana con un 82,2% y un 47,1% respectivamente (tabla 77).

Tabla 76. Relación entre el número de pruebas por petición y el país de procedencia de la petición en la población masculina

País		nº pruebas / petición						
		1	2	3	4	5	6	total
España	Total	132	340	279	12	42	0	805
	% de país	16,40%	42,20%	34,70%	1,50%	5,20%	0,00%	100,00%
	% de pruebas /petición	18,20%	22,70%	15,30%	1,10%	3,30%	0,00%	11,50%
Italia	Total	594	1.155	1.548	1.037	1235	596	6.165
	% de país	9,60%	18,70%	25,10%	16,80%	20,00%	9,70%	100,00%
	% de pruebas /petición	81,80%	77,30%	84,70%	98,90%	96,70%	100,00%	88,50%
Total	Total	726	1.495	1.827	1.049	1.277	596	6.970
	% de país	10,40%	21,40%	26,20%	15,10%	18,30%	8,60%	100,00%
	% de pruebas /petición	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Tabla 77. Relación entre la adecuación de pruebas solicitadas y el país de procedencia de la petición en la población masculina

País		Adecuación de la petición		
		Si	No	Total
España	Total	662	143	805
	% de país	82,20%	17,80%	100,00%
	% de adecuación	18,60%	4,20%	11,50%
Italia	Total	2.903	3.262	6.165
	% de país	47,10%	52,90%	100,00%
	% de adecuación	81,40%	95,80%	88,50%
Total	Total	3.565	3.405	6.970
	% de país	51,10%	48,90%	100,00%
	% de adecuación	100,00%	100,00%	100,00%

Al comparar el número de peticiones por paciente en la población masculina, dependiendo del país de procedencia de la petición, los datos mostraron también diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,000$) entre ambas series.

La media del número de peticiones por paciente, fue de $1,32 \pm 0,86$ con un intervalo de [1-24]. Esta media se mostró diferente según el país de procedencia de las peticiones. En la población española la media del número de peticiones por paciente fue de $1,68 \pm 1,25$ con un intervalo de [1-10] mientras que la media del número de peticiones por paciente entre los hombres italianos fue de $1,29 \pm 0,80$ con un intervalo de [1-24]. La mediana en todos los casos fue 1.

Tabla 78. Relación entre el número de peticiones por paciente y el país de procedencia de la petición, en la población masculina

País		nº de peticiones por paciente					
		1	2	3	4	≥5	total
España	Total	318	87	26	28	21	480
	% de país	66,30%	18,10%	5,40%	5,80%	4,30%	100,00%
	% de petición /paciente	7,60%	11,20%	13,10%	38,90%	38,18%	9,10%
Italia	Total	3.858	687	172	44	34	4.795
	% de país	80,50%	14,30%	3,60%	0,90%	0,60%	100,00%
	% de petición /paciente	92,40%	88,80%	86,90%	61,10%	61,82%	90,90%
Total	Total	4.176	774	198	72	55	5.275
	% de país	79,20%	14,70%	3,80%	1,40%	1,00%	100,00%
	% de petición /paciente	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

El análisis mostró que al 79,2% de los pacientes se les solicitaba una sola petición en el periodo de estudio, correspondiendo el 80,5% a la población italiana y el 66,3% a los hombres españoles (tabla 78), apareciendo además en la serie española un 10,1% de hombres a los que se les solicitaba más de tres peticiones, frente al 1,5% de la serie italiana.

7. Discusión

Con el propósito de facilitar la lectura de este apartado, se ha considerado conveniente respetar la estructura que se ha planteado desde la metodología y, al igual que se ha hecho en el apartado de resultados, la discusión se ha distribuido según las tres fases del trabajo: estudio de la serie española, estudio de la serie italiana y estudio interseries.

7.1 Respetto de los resultados de la serie española

Los problemas a los que se enfrentan los profesionales sanitarios en su actividad clínica diaria son cuantiosos y les generan, en ocasiones, una elevada incertidumbre^{192,193}.

Aunque la incertidumbre va implícita en la propia naturaleza de la Ciencia Médica, ésta puede incrementarse dependiendo de los profesionales, de su formación y conocimiento, del momento de la actuación clínica y del mismo proceso médico. En base a todo ello, es esa incertidumbre, o quizás el intento de evitarla, la que podrá abocar al profesional a reacciones como el uso desproporcionado de recursos^{154,193,194} o lo que es más preocupante a llevar a cabo o prescribir maniobras inútiles e incluso lesivas para el paciente^{147,183}.

De hecho, inicialmente, la idea de esta línea de trabajo surgió a raíz de los eventos adversos ocurridos a dos pacientes en el Hospital de la Serranía de Ronda, tras prescribirles sendos estudios de marcadores tumorales no acordes a las indicaciones según las recomendaciones internacionales. En estos dos casos, los resultados de los marcadores tumorales realizados fueron positivos. Esto llevó al profesional médico a prescribir nuevas pruebas complementarias para corroborar o refutar dichos resultados. Éstas fueron negativas pero con consecuencias nocivas para los pacientes durante la realización de dichas pruebas, en uno se produjo perforación intestinal tras colonoscopia y en otro sangrado anormal tras realización de biopsia hepática¹⁴⁷.

Otro aspecto importante a considerar, se plantea en el momento en que la información derivada de la evidencia científica no siempre es exacta ni homogénea, por lo que esa elevada información, además de ser inasumible, puede crear también dudas¹⁹³⁻¹⁹⁵ en los profesionales médicos tanto sobre la delimitación de usos de pruebas diagnósticas como sobre los tratamientos más adecuados para cada enfermedad. De ahí la necesidad de poner a disposición de los profesionales sanitarios herramientas que faciliten la toma de decisiones, minimizando su incertidumbre y orientando mediante algoritmos y recomendaciones o guías de práctica clínica^{35,143,195}, con el propósito de mejorar la calidad de la atención en todos los sentidos.

En este trabajo se ha comprobado que la implementación de un protocolo de uso seguro de marcadores tumorales y consiguiente difusión de información entre los profesionales clínicos, ha contribuido de manera importante a sensibilizarlos sobre la necesidad de un uso adecuado de estas pruebas y concienciarlos¹⁵⁵ de la importancia de su implementación y seguimiento para disminuir los riesgos para los pacientes hasta un mínimo aceptable.

Por ello, la implementación de este protocolo no sólo se debe interpretar desde el punto de vista de la eficiencia o la buena práctica sino también desde un enfoque de seguridad del paciente, donde el riesgo asumible

inherente a una exploración o prueba diagnóstica debe estar debidamente justificado^{153,154}, para evitar, en la medida de lo posible, eventos adversos como los descritos anteriormente^{147,153}.

Cabe resaltar que, aunque la implementación de guías de práctica clínica no es una tarea fácil¹⁹⁶, en este caso, el análisis de situación inicial realizado que justificó la intervención, así como la implicación de los mismos profesionales médicos en el grupo de expertos para la elaboración del protocolo, la continua intervención con actividades formativas y la monitorización continua desde el Laboratorio Clínico ha favorecido su implementación y adhesión por parte de los facultativos.

Tras comprobar el impacto de la implementación y seguimiento del protocolo para el uso adecuado y seguro de marcadores tumorales se ha podido verificar su buen resultado. La aplicación del protocolo ha dirigido las solicitudes de los marcadores tumorales hacia una práctica mas inequívoca^{147,182}, efectiva y sensata en la actuación clínica diaria, incrementando su rendimiento y, a su vez, ha permitido reducir un número importante de pruebas solicitadas, cifrado en más del 50%, minimizando riesgos y corroborando la utilidad del protocolo^{31, 44,153}.

En este estudio, una de las primeras reflexiones que cabe hacerse es el escaso conocimiento previo que los profesionales tenían sobre los marcadores tumorales y más concretamente sobre su significado¹⁹⁷. Este bajo conocimiento ha motivado durante mucho tiempo la excesiva solicitud de estas pruebas y el hecho de emplear algunas de ellas como de “cribado”^{164,198} cuando la evidencia científica no les confiere esta utilidad, o incluso el uso de estas pruebas en sustitución de otras de imagen. Esta creencia, constatada durante las actividades de formación tanto con los profesionales de atención primaria como los hospitalarios, fue la que provocó que inicialmente el uso de estas pruebas fuese tan elevado y con un bajo rendimiento diagnóstico, lo que a su vez generaba la siguiente duda que llevaba a confirmar dichos resultados.

En estos años y tras la implementación del protocolo, su seguimiento y monitorización ha conseguido revertir la tendencia sobre el uso de estas pruebas limitándose a lo establecido en el protocolo y minimizando probables peligros hacia los pacientes^{147,153}. La medida ha sido efectiva y corrobora, como en otras áreas¹⁹⁹, que favorece la concienciación e implicación de los profesionales hacia una práctica más segura.

No obstante, aunque el porcentaje de rechazo de pruebas inadecuadas ha disminuido considerablemente desde más del 70% al inicio de este trabajo, en los dos últimos años de este estudio se han estabilizado, permaneciendo, al término de esta investigación, aproximadamente en un 20%. Esto podría deberse a la continua y elevada rotación de facultativos en general y de médicos en formación en las diferentes unidades, que en ésta Área es relevante. Por ello y aunque desde el Laboratorio se sigue informando de las diferentes incidencias y justificando cada una de las pruebas rechazadas, es necesario seguir difundiendo información y realizando actividades formativas periódicas para mejorar este porcentaje. El propósito final ideal sería que el número de peticiones totales confluya con el número de pruebas adecuadas según protocolo, es decir al 100%.

Otro de los aspectos sobre los que reflexionar es que tras la intervención realizada, ha sido de forma mayoritaria en el Área de Atención Primaria donde un mayor esfuerzo de concreción y ajuste de los marcadores tumorales, por estar englobados en este grupo el mayor número de profesionales sanitarios peticionarios, pero también es verdad que fue en este ámbito donde se tuvo que abordar más profundamente el trasvase de información, realizando actividades formativas más intensas sobre los marcadores tumorales¹⁸⁻²⁰, generando un mayor conocimiento y profundizando de forma individualizada en cada una de las pruebas más solicitadas, en su valor diagnóstico^{24,34,35} y las limitaciones de los resultados de las mismas, ya sean positivas o negativas^{27,29}.

También se ha comprobado que en la fase previa de implantación del protocolo, en el último mes de 2010, el hecho de la creación del grupo de trabajo, la elaboración del protocolo y la difusión previa de éste ya empezó a tener repercusión sobre el número de peticiones, comenzando a descender incluso en los primeros meses de 2011, lo que hace que pensar que cualquier mínima actuación que favorezca la actividad diaria y disminuya la incertidumbre de los profesionales puede generar mayor concienciación de los mismos hacia el buen uso de los recursos en general, como se puede ver en otros estudios¹⁹⁹⁻²⁰¹, y de los marcadores tumorales en particular.

Uno de los puntos sobre los que se prestó especial atención en este estudio fue a las actuaciones posteriores de los profesionales clínicos en cuanto a los resultados obtenidos, por ser información relevante para identificar nuevas áreas de mejora en el uso de los marcadores tumorales. Se observó que éstos aplicaban diferentes criterios y falta de uniformidad en las decisiones de los médicos ante pruebas con resultados similares¹⁵⁸, lo que hizo que desde el laboratorio el seguimiento en los primeros meses fuese más intenso, aportando información sobre la interpretación de las diferentes pruebas. Es decir, la implantación del protocolo iba asociada, como valor añadido, a información directa desde el Laboratorio cuando la prueba no estaba justificada y en otros casos con dudas razonables.

En definitiva, la implementación del protocolo acompañada con el resto de actividades comentadas generó varios efectos. El primero de ellos, como se ha comentado anteriormente, fue la reducción en el número de pruebas solicitadas. Esta disminución que se manifestó progresiva hasta mediados de 2013, se estacionó a lo largo de 2014. Por otro lado, el porcentaje de pruebas ajustadas al protocolo fue aumentando gradualmente llegando al 80%, dejándose de hacer un 57,23% de marcadores tumorales innecesarios.

Esta mejora de la adecuación de las pruebas solicitadas al protocolo implementado, se ha interpretado como una adhesión de los profesionales al mismo y por tanto a las recomendaciones de las sociedades científicas, así

como una mayor concienciación sobre la utilidad clínica de los marcadores tumorales, aproximándose a lo que en realidad es la práctica de la medicina basada en la evidencia, un proceso de aprendizaje autodirigido, en el que el cuidado de los propios pacientes crea la necesidad de información clínicamente importante sobre el diagnóstico, el pronóstico y tratamiento¹⁹⁷.

Además, hay que añadir que estas acciones, tal como se recoge en la literatura^{193,195,197} han contribuido a mejorar la certidumbre de los profesionales a la hora de solicitar una prueba de marcadores tumorales y a minimizar el número de pacientes a los que se les podría provocar un daño, tanto físico (necesidad de ampliar pruebas para contrastar o refutar este dato inicial) como psicológico (ansiedad que se les produce al informarles de un resultado positivo), como muestran otros estudios al respecto^{183-185,197}.

Derivado de esta reducción de solicitudes de marcadores tumorales, más ajustados a la realidad y a su utilidad y, como efecto colateral, también se produjo una disminución del número de pruebas complementarias de Anatomía Patológica, que después de revisarlas se pudo comprobar que a su vez se tradujo en el incremento del rendimiento de estas pruebas. De hecho, uno de las principales preocupaciones de los investigadores al abordar este proyecto, desde que se empezó a desarrollar el protocolo, era el seguimiento de los pacientes cuyas peticiones no se ajustaban al mismo. Por ello, de forma paralela, se investigó la historia de estos pacientes y se pudo comprobar que en ninguno de estos pacientes a los que se les realizó estudio anatomopatológico, se obtuvo resultado positivo para neoplasia. Como complemento a la información, hay que reseñar que el número de tumores inscritos en el registro de tumores del hospital no ha sufrido variaciones.

Por último y no menos importante es necesario también comentar el ahorro económico producido con la intervención realizada. Éste ahorro se calculó solo teniendo en cuenta el coste de los reactivos, sin considerar otros gastos directos derivados de las pruebas (aparatos, personal, etc.) o los costes indirectos tanto para el sistema sanitario, en caso de un evento adverso,

como los ocurridos, como para el paciente, que en un futuro podría ser relevante llevar a cabo. No obstante, y considerando solo este gasto se trata de un ahorro importante a tener en cuenta durante los últimos cuatro años, particularmente cuando este ahorro de unos 35.000 euros se produce respecto de las 847 pruebas que se dejaron de hacer por considerarse innecesarias y que podría invertirse en otras partidas deficitarias económicamente y necesarias en la atención sanitaria.

Todas estas argumentaciones no deben reducirse a que los marcadores tumorales no deben solicitarse. Por el contrario, los marcadores tumorales tienen su utilidad y su importancia dependiendo de las circunstancias del paciente y de la enfermedad^{27,202}. Es por ello, que se quiere enfatizar en que un uso de marcadores tumorales ajustado al protocolo implementado y, en muchos casos, solicitados justo después del resultado de la biopsia positiva va a ofrecer al clínico un dato muy valioso a la hora de monitorizar tratamientos o seguimientos de la enfermedad¹⁹⁻²⁰, especialmente en recidivas. En caso contrario, será difícil discernir sobre qué parte del resultado es debida a la enfermedad neoplásica, qué parte es atribuible a otros procesos no neoplásicos y qué parte responde a la variabilidad biológica, descrita en la literatura²⁷⁻³¹.

7.2 Respetto de los resultados de la serie italiana

Tras la primera lectura de los resultados obtenidos, se puede comprobar la gran variabilidad en el uso de los marcadores tumorales, lo que refuerza la justificación del estudio y del análisis para identificar oportunidades de mejora e poner en marcha las posibles soluciones.

En el análisis global, la presencia de AFP como marcador más solicitado es lógico considerando que se puede usar tanto para el estudio de patología tumoral como para otras patologías no neoplásicas^{2,29-31}. Se constata que los marcadores muy inespecíficos como CEA y CA19.9 siguen siendo los más empleados, lo que corrobora la presunción sobre lo extendido de este tipo de pruebas en la práctica clínica habitual¹⁸⁻²⁹. La presencia del PSA, en más de un 12% de las peticiones y que en muchas de ellas aparezca como marcador tumoral único solicitado, se explica por el carácter de cribado que tiene esta prueba, aunque su uso sistemático también está en entredicho^{70-75,203}.

El análisis según la patología del paciente, muestra que sólo el 34,49% de los pacientes presentaban patología tumoral al solicitar marcadores tumorales. Hallazgo que se explica por considerar, en este nivel de análisis, tanto pacientes en seguimiento como los estudiados con marcadores tumorales de cribado, por lo que un porcentaje considerable de pacientes sin patología tumoral es un resultado esperado y podría corresponderse con los estudios de screening o cribado. No obstante, este porcentaje no varía excesivamente al analizar solo el grupo de peticiones con solicitud de marcadores indicados para el seguimiento, donde el porcentaje de pacientes con patología tumoral, aunque ligeramente superior al dato general, sigue siendo bajo según lo esperado (43,66%), ya que como se ha comentado en la discusión de los resultados de la serie española, el propósito de un buen uso e ideal de los marcadores tumorales sería que confluyera el número de pruebas solicitadas con la adecuación a las recomendaciones y guías de práctica clínica internacionales^{19,20,42}.

Respecto al número de peticiones por paciente, se observa como la media en el grupo de pacientes con patología tumoral es mayor que en el total de los pacientes estudiados. Esto está en consonancia con la adecuada práctica clínica en la que las visitas de seguimiento y la monitorización de tratamientos justifican este tipo de actuación^{19,20,42}. Sin embargo, no se le puede dar una explicación certera al rango tan amplio de peticiones por paciente, llegando a treinta y tres peticiones por paciente en global o a veintisiete en el grupo con

patología tumoral, a no ser que se mire desde la óptica de una amplia variabilidad entre profesionales, con independencia de que pueda estar o no justificado^{204,205}. Por tanto, estos resultados, además de considerar aspectos de funcionalidad entre los profesionales y diferente formación recibida, también se podrían achacar a la variabilidad en la práctica clínica¹⁹⁵⁻¹⁹⁷, pero no acorde a los protocolos actuales de seguimiento de la enfermedad^{2,19,20,42}, respaldando la teoría inicial sobre la necesidad de adecuar el uso de los marcadores tumorales que ha llevado a realizar este estudio.

Cuando se ha profundizado en el estudio, al diferenciar el análisis por años, 2011-2012 y 2012-2013, excluyendo valores extremos, los datos han mostrado que aproximadamente a un 9% de los pacientes se les solicitó tres o más peticiones, lo que supone una petición cada tres o cuatro meses aproximadamente. Esto podría justificarse en pacientes con enfermedad oncológica para el seguimiento de la misma y de su tratamiento, pero nunca en un estudio de cribado. Por ello, tras analizar por separado los pacientes con patología tumoral, se comprobó que había una ligera variación de los resultados. En el primer año estudiado el porcentaje de pacientes a los que se les solicitan tres o más peticiones en el año sube hasta el 14,57% y en el segundo año llega hasta el 12,0%. Estos resultados indican que hay un porcentaje considerable de pacientes con patología tumoral en el que se piden al menos tres peticiones de marcadores tumorales al año para el seguimiento de la enfermedad y de su tratamiento, tal como recomienda la evidencia científica.

Al considerar el número de marcadores tumorales por petición, se ha visto igualmente una falta de uniformidad entre las diferentes peticiones por parte de los profesionales sanitarios. A nivel global, la media de marcadores tumorales por petición es de 2,4, aunque en más del 50% de las peticiones sólo se solicitó un marcador tumoral. Este dato no es extraño ya que se corresponden en su mayoría con estudios de cribado. Y, como se ha comentado anteriormente, fundamentalmente con solicitud de PSA.

Sin embargo, en el polo opuesto, destaca un 25% de las peticiones en las cuales, se solicitan simultáneamente 4 ó más marcadores tumorales. Este resultado, además de poderse explicar por la inespecificidad conocida de estas pruebas de forma general que hace que los profesionales no lleguen a establecer la utilidad real de las mismas y, por tanto, apoya la teoría inicial del uso inadecuado de estas pruebas, en particular de los marcadores tumorales indicados para el seguimiento, al ser utilizados como de cribado^{75,153,154} en la búsqueda de una posible patología tumoral que aun no ha sido diagnosticada.

Dado que el uso de los dos tipos de marcadores tumorales, de seguimiento y cribado, parecía no estar claro, fue por lo que se decidió estudiar el comportamiento de ambos grupos. Este análisis se realizó de forma general por separado en ambos grupos y comparado respecto a número de pruebas y a la adecuación de las mismas, ya que la hipótesis planteada es que en la práctica clínica habitual se emplean de manera similar marcadores tumorales de seguimiento y cribado. Este uso indistinto hace que disminuya el valor semiológico las pruebas, además de las dudas que puede generar, en el profesional, un posterior resultado positivo con las consiguientes consecuencias hacia el paciente, tal como se ha comentado en la discusión sobre los resultados obtenidos en la serie española. Esta hipótesis, del uso indistinto, ha sido confirmada a lo largo del estudio.

Los datos revelan que más de la mitad de los casos corresponden a peticiones de marcadores tumorales para el seguimiento de la enfermedad (55,9%), siendo los más solicitados el CEA y el CA19.9. Dentro de este grupo (marcadores de seguimiento), también se constata una amplia variabilidad en el número de peticiones por paciente, llegando a registrarse, en algunos casos, una petición mensual por paciente. En este grupo, la media de peticiones por paciente fue 1,32, incrementándose a 1,43 cuando se trataba de peticiones de pacientes con presencia de patología tumoral. Igualmente, respecto al número de marcadores tumorales por petición, se presentó una gran variabilidad, aunque la media fue de 3,5 marcadores tumorales por petición, en consonancia con los resultados generales.

En cuanto al número de peticiones con un solo marcador tumoral cabe comentar que baja al 11,08%, lo que está en línea con los resultados previos generales. Sin embargo, llama la atención que en un porcentaje algo mayor, se prescriben peticiones que incluyen 6 o más marcadores tumorales por petición, lo que no tiene explicación desde el enfoque de la adecuación de los marcadores tumorales^{19,20,31,153} y de las patologías diana para los que se recomienda su uso, algunos de ellos excluyentes.

Respecto al análisis efectuado en el grupo de cribado, se muestra que el mayor porcentaje de prescripción realizado, en el 54,86% de los casos, fue el marcador tumoral PSA, como se ha descrito anteriormente. Además, como corresponde a un marcador tumoral de cribado, tal como recomienda la evidencia científica, el número medio de peticiones por paciente en el período estudiado fue 1.3 y el número de marcadores tumorales por petición fue 1.

Al comparar ambos grupos respecto al número de peticiones, se comprobó diferencias entre ellas. En el análisis se constata que en el grupo de los marcadores tumorales de seguimiento se realizan más peticiones que en los de cribado donde la finalidad de la prueba es sólo de detección de una posible enfermedad. El hallazgo de que se realizan más peticiones en el grupo de marcadores tumorales de seguimiento, es por tanto un resultado en línea con recomendaciones de las diferentes sociedades científicas^{19,20,31,153}.

Uno de los resultados que más apoya la realización de este trabajo, en consonancia con uno de los objetivos planteados, es constatar el uso no adecuado, por tanto no seguro, de los marcadores tumorales, tal como se estudió en el análisis de situación de la serie española¹⁵⁵ y como se ha presentado en otros trabajos^{70,143}.

La necesidad de adecuar el uso de los marcadores tumorales a su utilidad real, se ve todavía más refrendado por los resultados obtenidos en cuanto al porcentaje de pruebas positivas frente a las negativas. De los 55.385 marcadores tumorales solicitados, sólo el 21,95% dieron positivos. Es mucho

más paradójico comprobar que de este grupo, con marcadores tumorales positivos, en el 42% de los casos no se constató patología tumoral. Este resultado muestra concordancia con otros trabajos donde se demuestra la importancia de tener en cuenta los falsos positivos a la hora de considerar el valor semiológico de los marcadores tumorales^{18-20,33-38} y en especial a la hora de su interpretación en la toma de decisiones con el paciente y el establecimiento de un diagnóstico.

Por ello, es prioritaria la concienciación a los profesionales sobre el uso adecuado de los marcadores tumorales, tal como se ha visto en el estudio de la serie española¹⁵⁵, ya que un resultado positivo en los de seguimiento, sin evidencia de patología tumoral, genera la duda en el profesional y la prescripción de una cascada de pruebas complementarias, para confirmar este hallazgo o para refutarlo, con el consiguiente riesgo para el paciente^{147,173}. A esto se le suma el impacto psicológico (ansiedad, angustia, etc.) que un resultado positivo ocasionaría en el paciente y en su ámbito familiar¹⁸³⁻¹⁸⁵. En esta línea, cabe reseñar el comentario por la editorial del Lancet 2012²⁰³. “No voy a solicitar una investigación a menos que esté seguro de que la respuesta y las acciones que tomo sobre su base, mejorará sustancialmente la vida de mi paciente”.

Dentro de este análisis de adecuación de marcadores tumorales, para demostrar su uso inadecuado, es necesario resaltar especialmente el comportamiento evidenciado en los del grupo de marcadores tumorales de seguimiento. Ya que, como se ha comentado, el uso de un marcador tumoral de seguimiento debe implicar un diagnóstico previo de patología neoplásica, a diferencia de uno de cribado. Es por ello, que para completar el estudio realizado también se analizó el porcentaje de patología tumoral previa en las peticiones de marcadores tumorales de seguimiento y se comparó con un modelo teórico donde la presencia de tumor, que en este grupo debería ser del 100%. Del mismo modo, y para no hacer excepción en el análisis, se procedió con el grupo de cribado, analizando la presencia de tumor previo y

comparándola a un modelo teórico donde la frecuencia esperada debía ser 0%.

Los resultados mostraron que en el grupo de marcadores de seguimiento, en el 56,34% de los casos no había diagnóstico tumoral previo y que, por tanto, sólo en el 43,66% de los casos el uso de los marcadores tumorales estaba justificado. El resultado para el grupo de marcadores de cribado obtenido fue que en el 99,85% de los casos, cercano al 100% teórico, no existía patología tumoral previa, como era de esperar.

En el análisis de significación empleado, se pudo constatar que las diferencias encontradas entre las frecuencias teóricas y las observadas eran significativas. Esto confirma el uso no adecuado de los marcadores tumorales en general y en el grupo de marcadores de seguimiento en particular, posiblemente por falta de información y formación como muestran otros estudios^{155, 198,201} y como se ha comprobado en la serie española.

Por otro lado, teniendo en cuenta que la patología tumoral es uno de los procesos patológicos que mayor alarma provoca en la población y por tanto donde las campañas de prevención y control de la enfermedad tienen una importante cabida, otro aspecto que pareció relevante estudiar fue la diferencia de uso según el género de la población.

Es necesario poner de relieve que, aunque haya patologías oncológicas específicas ligadas al sexo, sin embargo, en cuanto a la necesidad de recursos se refiere, este tipo de enfermedades parece que no deberían estar sujetas a la influencia del género.

No obstante, al igual que se han descrito en otras patologías^{166,167,206}, sí que podrían aparecer diferentes determinantes que influirían, de una u otra manera, en el uso de los recursos que se dedican o debieran dedicar a su diagnóstico y seguimiento. Por ello, otro de los objetivos del presente trabajo, además de un análisis global de los marcadores tumorales, era poner de manifiesto si había diferencias de género en el uso de estas pruebas

diagnósticas inmunoquímicas para el estudio y diagnóstico de la patología tumoral, como así ha sido.

A nivel global, en la primera aproximación realizada e incluyendo todos los marcadores tumorales investigados, se comprobó que la distribución de patología tumoral entre los pacientes estudiados de forma integral, desde la perspectiva de género mostró que no había diferencias entre hombres y mujeres respecto a la presencia de patología tumoral en las muestras analizadas. Sin embargo, al eliminar de la ecuación el posible factor confundente detectado, es decir, al excluir del análisis las peticiones con solicitud exclusiva de marcadores tumorales para el estudio de pacientes con patologías tumoral ligada al sexo (el PSA y el HE4), los comportamientos de ambas poblaciones se muestran distintos y se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas, entre género, como ocurre con la prevalencia de otras patologías^{168,169}. Este hallazgo posterior se podría explicar por el solapamiento de grupos de enfermedad en la población global, mientras que cuando se suprimen los casos donde aparecen los marcadores tumorales de patología ligada al género, se constata que el porcentaje de hombres afectados de patología tumoral estudiados es mayor que el de mujeres¹⁶⁸. Sin embargo, aunque parece que está en consonancia con otros estudios^{166,167,206}, esto no explica el mayor uso de recursos por paciente en el grupo de los hombres, como es el número de peticiones por paciente en el mismo periodo estudiado, teniendo en cuenta que para que haya una petición analítica debe haber un acto médico previo y al parecer son las mujeres las que acuden más al médico^{168,169}. Este dato resultaba muy interesante ya que podría informar sobre el contacto que los pacientes tienen con su médico para el diagnóstico o control de su enfermedad¹⁶⁹. Como se ha comentado, al igual que en otros estudios con el uso de recursos, se constató que el número de peticiones por paciente masculino era superior al de los femeninos de forma global, pero también era así tanto si había patología tumoral como si no la había^{168,169,207}. Además y para evitar interferencias, el análisis tras eliminar el sesgo que producirían las peticiones con marcadores específicos, también

permitió comprobar que este comportamiento era similar, un mayor número de peticiones en la población masculina frente a la femenina, manteniéndose la diferencia estadísticamente significativa.

Sin embargo, un dato relevante que se puso de manifiesto fue sobre el número de marcadores solicitados por petición, que muestra que, aunque a las mujeres se les solicitaba menos peticiones analíticas, el número de marcadores por petición es mayor en este grupo frente al de los hombres. Estos resultados se mantienen cuando se suprimieron las peticiones con marcadores ligados al sexo como PSA y HE4, con diferencias igualmente significativas.

Ahondando un poco más, hay que destacar que la incidencia de cáncer es diferente y, como ya ha sido publicado por la Sociedad Española de Oncológica Médica en 2014⁶, hay tumores específicos de cada género. Según lo comentado en la introducción de este estudio y reflejado en el informe emitido por esta Sociedad, la incidencia de casos de cáncer en 2012 presentaba una tasa estandarizada por edad en un año de 128,5 por 100.000 habitantes en hombres frente a los 86,9 en el caso de las mujeres. Diferenciación que también se mantenía en la incidencia prevista para el 2015. Cuando se entra en detalle en los grandes grupos se observa como la incidencia en 2012 de cáncer colorectal en hombres es de 43,9 frente a los 24,2 casos por 100.000 habitantes en el caso de las mujeres^{2,6}. Para el cáncer de pulmón se obtiene una incidencia en hombres de 52,5 casos frente a los 11,3 de las mujeres^{2,6}. Esto podría explicar el menor porcentaje de mujeres con patología oncológica como se ha puesto de manifiesto en este estudio. No obstante, cuando se han analizado los recursos en forma de peticiones analíticas de marcadores tumorales relacionados con el sexo, aunque el número de pruebas marcadas por petición es superior en el grupo femenino, se le prescriben menos peticiones analíticas, lo que podría asociarse a un menor número de consultas médicas como se ha descrito, sin embargo este punto difiere de los resultados de otros^{168,169,207}, donde se indica que son las mujeres las que acuden más al médico. Con independencia de

los marcadores estudiados, dichas diferencias, estadísticamente significativas, se mantienen para el análisis global y cuando se suprimen los marcadores específicos PSA y HE4.

Así, con el análisis realizado en este estudio, no se encuentra una razón que explique la diferencia en el número de peticiones respecto al género masculino ya que, como se ha comentado y se demuestra en diferentes estudios, la frecuentación de la mujer al médico es mayor. No obstante, la identificación de las posibles causas no es el propósito de este trabajo. Al igual que otros estudios de diferencia de género, por ejemplo en el campo coronario^{166,206,208} o mental¹⁶⁷, el objeto de este estudio es analizar si existen diferencias significativas en la aplicación de recursos, en este caso pruebas diagnósticas, como así se ha puesto de manifiesto.

No obstante, aunque en estos estudios se ha constatado que a igualdad de diagnóstico, las mujeres reciben menos recursos terapéuticos y de diagnóstico que los hombres, quedaría por dilucidar las causas de estas diferencias que requiere un enfoque mucho más profundo y desde otra óptica y que no deja de ser relevante. Igualmente queda pendiente la identificación de las causas por las que el número de pruebas por petición en el grupo de mujeres sea mayor cuando se comparan a los pacientes masculinos, aunque sí se ha constatado un tratamiento diferencial en base al género.

Por último, y no por ello menos valioso, es la estimación económica y posible optimización de recursos, particularmente relevante en los últimos años como consecuencia de la dificultad financiera que se ha puesto de manifiesto en los diferentes Servicios Sanitarios. Evitando entrar en aspectos conflictivos como la conciliación entre la equidad y la eficiencia, el análisis económico de este estudio sólo se ha centrado en el ahorro potencial de los costes directos originados por el procesamiento de las pruebas solicitadas y consideradas “no necesarias”. Esto no implica que carezca de importancia hacer un estudio económico más profundo que incluya otros costes asistenciales directos, así

como los indirectos, sin embargo, este tipo de análisis no ha sido objeto de este trabajo.

Para poder extrapolar el ahorro producido en la serie española, previamente se escogió de la muestra italiana los mismos marcadores con los que se hizo la intervención española (CA125, CA19.9, CEA y CA15.3), haciéndose un análisis de situación de ambas series. Se comprobó que, aunque en la serie española al inicio había un mayor porcentaje de mujeres que de hombres, al contrario que la italiana, estas diferencias no eran significativas, además en ambas series había representación de todas las edades.

Igualmente se comprobó que ambas series tenían una situación de partida muy parecida, en cuanto al porcentaje de adecuación inicial y, aunque ligeramente superior en la serie italiana (un 40,34% de adecuación frente al 31,03% en la serie española), no mostraban diferencias significativas. Estos comportamientos análogos en el uso de marcadores tumorales, antes de la implementación del protocolo en la población española, en dos entornos tan dispares como un Área de Gestión Sanitaria rural-urbano y un Hospital Universitario referente de una gran población, motivó realizar esta extrapolación.

Tras aplicar los resultados obtenidos en la serie española utilizando idénticos criterios y extrapolando las reducciones obtenidas, se comprueba como el impacto de la medida supondría un descenso importante tanto en el número de marcadores tumorales solicitados como en URVs, dejándose de hacer así un total de 32.867 marcadores y 1.314686,91 URVs respectivamente. Respecto al ahorro potencial que supondría la implementación del protocolo cabe reseñar la no desdeñable cantidad de 167.207 euros tras cinco años de la aplicación del mismo y seguimiento por parte del personal del Laboratorio. La implementación de la medida supondría pasar de gastar unos 83.000 euros anuales a unos 35.000. Este aspecto es sumamente importante dado el tiempo y recursos que se destinan a identificar estrategias para la reforma de los sistemas sanitarios en aras a la optimización de recursos^{146,148,189}.

Cabe incidir en que este ahorro estimado se ha obtenido solo considerando en el análisis económico únicamente el coste de los reactivos, con el valor de la serie española, lo que hace necesario pensar lo que supondría si se hubiesen considerado el resto de costes directos e indirectos tanto para la sanidad como para el propio paciente. Estos resultados están en línea con los encontrados en la serie española^{148,155}.

La protocolización del uso de marcadores tumorales, por tanto, además de disminuir la incertidumbre de los profesionales, la variabilidad de la práctica clínica, minimiza además los riesgos para los pacientes^{143,155}, resultaría beneficiosa para esta población, como lo ha sido en la española, mejorando la eficiencia y optimizando los recursos^{148,155,189}.

Al tratarse de una extrapolación no se ha podido establecer el impacto en la disminución de pruebas anatomopatológicas, aunque cabe señalar que en la serie española fue considerable, con la consecuente minimización de riesgos para los pacientes. Además, cabe recordar que, de hecho a ninguno de los pacientes a los que se les rechazó el estudio de marcadores tumorales en la serie española desarrolló enfermedad neoplásica. Este es otro aspecto relevante tanto desde el punto de vista de la Seguridad del Paciente, también de disminución de costes (directos e indirectos) y optimización de recursos que se desprendería de la reducción de estas pruebas, al igual que se ha comprobado con el decremento de los marcadores tumorales.

En definitiva, los marcadores tumorales son pruebas habituales y no siempre bien empleadas. Su uso inadecuado supone una práctica ineficiente que puede desencadenar pruebas complementarias innecesarias, no exentas de riesgos y un coste elevado para el sistema, por lo que un protocolo para el uso seguro y adecuado de los marcadores tumorales ha demostrado ser útil como estrategia de calidad y eficiencia, con significación estadística, que puede ser implementado en otros ámbitos de actuación.

Todos estos resultados, no hacen más que confirmar que la implementación de un protocolo de uso seguro y adecuado de marcadores tumorales es una buena práctica^{143,147,155}. Es una medida que mejora la seguridad, eficiencia, sostenibilidad del sistema y refuerza el valor semiológico de los marcadores tumorales, contribuyendo a reducir los falsos positivos, reduciéndose el número de pruebas inadecuadas y por consiguiente mejora la calidad de la asistencia.

7.3 Respecto de los resultados del estudio interseries

El principal análisis realizado entre las dos series ha ido encaminado a la identificación de diferencias y variabilidad en la práctica clínica en cuanto al uso de los marcadores tumorales, aunque algunos de los resultados que se desprenden de este análisis interseries ya se ha puesto de manifiesto en los resultados del estudio de las series de forma independiente.

Aunque la variabilidad podría considerarse un concepto positivo desde la perspectiva de la elección de una adecuada alternativa, valorando en cada caso los riesgos y características individuales de la enfermedad y del paciente, en muchas ocasiones se deriva de diferentes razones^{204,205}, como las diferencias geográficas mundiales, la experiencia del profesional, su forma de trabajo consecuencia del aprendizaje, las características de la enfermedad y del enfermo, la disponibilidad de medios, la propia variabilidad entre las distintas vías, guías y protocolos o la incertidumbre en el diagnóstico, en la indicación terapéutica o aplicación de tratamiento²⁰⁹. Es por ello que se ha considerado necesario realizarlo ya que el análisis de la variabilidad en la práctica médica^{210,211} puede ayudar a mejorar criterios indispensables en la calidad de los Sistemas Sanitarios, como la eficiencia, efectividad, equidad,

accesibilidad o adecuación, además de, como se ha estado comentando a lo largo de este estudio, la Seguridad del Paciente^{139,171}, particularmente dentro del contexto socioeconómico actual en el que cada vez hay una mayor demanda de prestaciones con una disponibilidad económica menor^{146,187}.

Además, el análisis de la variabilidad de la práctica médica permite derivar a los Servicios Sanitarios hacia estrategias de “dejar de hacer”²¹², orientadas a la minimización de prácticas de dudoso valor clínico y no ajustadas a la evidencia científica, pudiéndose desviar dichos recursos a financiar otros procedimientos más coste-efectivos y seguros^{211,213,214}, tal como se ha puesto de manifiesto en los resultados de la serie italiana y española por separado.

Por otro lado, diferentes autores¹⁹³⁻¹⁹⁵ apoyan que la hipótesis de la incertidumbre establece que a mayor evidencia y consenso exista sobre el valor de una prueba menor variabilidad existirá, en caso contrario aumenta la posibilidad de que cada profesional adopte una decisión diferente^{205,209}. Estas premisas respaldan la importancia de la implementación del protocolo tal y como se ha reflejado anteriormente y, además, cómo los resultados obtenidos de la comparación de ambas series, han vuelto a reafirmar, sobre todo teniendo en cuenta que el periodo de estudio seleccionado ha sido julio 2011-junio 2013, que coincide con el periodo postintervención de la serie española.

El análisis de comparación realizado, según la procedencia de las peticiones analíticas, española e italiana, es un aspecto importante a considerar en este estudio^{209,214} debido a la diferencia de ámbito y de tipo de hospital de referencia de las que provienen. Y por otro también se consideró importante realizar un análisis, dentro de la muestra en total, segmentando por género con el propósito de corroborar si había diferencias en el comportamiento respecto al uso de marcadores tumorales entre ambas series cuando se aplicaba a la población femenina o a la población masculina.

Los resultados han puesto de manifiesto que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas series, tanto en el número de

peticiones por paciente, en el número de pruebas por petición y en el porcentaje de adecuación de las pruebas, lo que se justifica, entre otros aspectos, por la intervención realizada en la serie española¹⁵⁵.

Respecto al número de peticiones por paciente, en la serie española se realizan un mayor número respecto de la italiana, no sobrepasando las recomendaciones respecto a la periodicidad del seguimiento de la enfermedad y tratamiento^{18-21,33,34}, aunque el intervalo es mucho menor que en la serie italiana, lo que se podría interpretar como una menor variabilidad entre los profesionales^{204,205}.

Sin embargo, respecto al número de pruebas por petición, mientras que en Italia la media es de 2,30, en la serie española, es de 1,54, esto se podría justificar a la mayor precisión por parte de los profesionales al identificar la utilidad de los marcadores tumorales después de la formación recibida e implementación del protocolo^{195,35,143}. Estas diferencias seguían siendo significativas tras excluir los marcadores de cribado, aunque con ligero aumento de las medias en ambos casos.

En cuanto a la adecuación de las pruebas, para evitar posibles interferencias en los resultados con los marcadores de cribado, se ha realizado el mismo análisis, incluyéndolos y excluyéndolos, apareciendo, en ambos casos, diferencias estadísticamente significativas. Los resultados muestran que la adecuación, según las recomendaciones a la evidencia científica, es mayor en la serie española respecto a italiana. Estas diferencias fueron elevadas tanto en el análisis que incluía los marcadores tumorales de cribado (93,10% frente a 68,60%) como en el análisis realizado tras excluirlos (86,1% frente a 43,9%). Si cabe, las diferencias fueron superiores en el segundo caso, aspecto que podría explicarse porque en la intervención realizada en la serie española, fueron sobre estos marcadores sobre los que más énfasis se puso tanto en el protocolo implementado^{193,195} como en las actividades formativas con los profesionales sanitarios. Estos hallazgos son similares a los de otros

autores y se reflejan en diferentes estudios donde se realiza formación específica dirigida¹⁹⁹⁻²⁰¹.

Como se ha comentado anteriormente, estos datos son congruentes respecto al periodo seleccionado, ya que uno de los aspectos fundamentales que ha modificado las pautas del uso de los marcadores tumorales ha sido la implementación del protocolo en la serie española¹⁵⁵, en un periodo previo a este análisis. Como quedó reflejado en el análisis específico realizado en la serie italiana, esto sugeriría que, en cierta medida, se aplican servicios inefectivos y como consecuencia ineficientes en este Laboratorio.

En este caso, la implementación del protocolo en la serie española justifica con creces las diferencias estadísticamente significativas entre los dos ámbitos de actuación, el español y el italiano, en el uso de los recursos y en la adecuación de las pruebas.

Respecto al análisis realizado segmentando por género en la muestra total, es decir el análisis de la población femenina respecto de la masculina, el comportamiento en el uso de los marcadores tumorales dependiendo de la procedencia de las peticiones, no variaba respecto de la muestra en global en cuanto el número de peticiones por paciente, número de pruebas por petición y adecuación de las pruebas.

Los datos han puesto de manifiesto que existen diferencias estadísticamente significativas entre la serie italiana y la española al analizar las diferentes variables dentro de estos dos grupos de población, en la población masculina por un lado y la población femenina por otro.

En la serie española, sigue habiendo una media mayor de peticiones por paciente, tanto en el caso del análisis con los marcadores tumorales de cribado incluidos (mujeres=1,82; hombres=1,64) frente a la italiana (mujeres=1,49; hombres=1,61), así como tras haberlos excluido (mujeres españolas=1,85; hombres españoles=1,68; mujeres italianas=1,35; hombres italianos=1,29).

Algo similar ocurre, en cuanto el número de pruebas por petición al segmentar por género. Siguen el mismo comportamiento ambas series que respecto de la muestra en global con diferencias estadísticamente significativas. Así en la serie española se obtiene un menor porcentaje de peticiones que incluyen 3 ó más marcadores por petición, tanto en la población femenina como en la masculina (mujeres=13,70%; hombres=10,10%) frente a la italiana (mujeres=47,30%; hombres=26,76%) incluyendo los marcadores de cribado y tras excluirlas (mujeres españolas=14,50%; hombres españoles=41,40% mujeres italianas=61,50; hombres italianos=71,60%)

En cuanto a la adecuación de las pruebas a las recomendaciones establecidas según evidencia científica en la población femenina y masculina respectivamente, siguen el mismo patrón de adecuación respecto al comportamiento con la población total. Tanto en la población femenina como en la masculina el porcentaje de adecuación de la serie española (mujeres=88,6% hombres=95,5%) fue superior a la italiana (mujeres=54,6% hombres=77,2%) incluyendo los marcadores tumorales de cribado. Igualmente ocurrió cuando se excluyeron dichos marcadores (mujeres españolas=88,0% hombres españoles=82,2%; mujeres italianas=41,0%; hombres italianos=47,1%).

Todos estos resultados siguen siendo coherentes con las interpretaciones anteriormente descritas y con estudios anteriores¹⁵⁵, y refuerzan que, entre otros aspectos de variabilidad, se presente la intervención realizada en la serie española como determinante para aumentar la significación estadística de las diferencias entre ambas series respecto al uso de los marcadores tumorales y su adecuación en función de su utilidad según la evidencia científica.

Para finalizar, es conveniente comentar que diferentes estilos de práctica clínica pueden conducir a variaciones en el consumo de recursos sanitarios y en los resultados clínicos obtenidos, en la calidad asistencial y en la equidad de acceso y utilización de los servicios, y por tanto, es imprescindible

disminuir la variabilidad innecesaria. Para ello el análisis de la variabilidad debe ser una preocupación que debería estar presente de manera muy acentuada en los diferentes servicios sanitarios. Además, del estudio se desprende que la identificación de herramientas para disminuirla que han sido efectivas en zonas con una problemática similar debería considerarse como un valor añadido dentro de las estrategias de mejora.

8. Conclusiones

Los marcadores tumorales son pruebas habituales y no siempre bien empleadas. El uso inadecuado y desmesurado de estas pruebas, identificado en ambas series estudiadas, supone una práctica ineficiente que puede desencadenar pruebas complementarias innecesarias, no exentas de riesgos y un coste elevado para el sistema.

La implementación en la serie española del protocolo para el uso seguro y adecuado de marcadores tumorales, según la evidencia científica, es una buena práctica. Esto ha derivado en una mejora de la calidad de la atención sanitaria repercutiendo en una mejora de la Seguridad del Paciente.

Esta práctica segura, ha reducido el número de peticiones inadecuadas, optimizándose la calidad de prescripción de los marcadores tumorales y minimizando los falsos positivos, lo que ha reforzado su valor semiológico.

El impacto a nivel económico ha sido considerable, incluso considerando solo el valor de los reactivos, al reducirse al 50% el número de pruebas solicitadas.

La implementación y difusión de un protocolo para el uso seguro y adecuado de los marcadores tumorales es útil como estrategia de calidad, que puede llevarse a cabo en otros ámbitos de actuación como el Hospital de Padua, rindiendo resultados similares a la serie española, mejorando la adecuación, seguridad y reduciendo costes importantes en este Laboratorio Clínico.

El uso de los marcadores tumorales está sujeto a variabilidad clínica. Existen diferencias significativas dependiendo del tipo de marcador, de su utilidad y de otras variables como la implementación de prácticas seguras y el género del paciente, tanto en la serie italiana como en el conjunto de ambas series.

La variabilidad en el uso de los marcadores tumorales no es un aspecto local, por el contrario se ha constatado que ocurre en profesionales de diferente orientación y en centros de distinto nivel.

La implementación de un protocolo de uso seguro y adecuado de marcadores tumorales es una práctica segura que optimiza el uso de pruebas diagnósticas, mejora la calidad asistencial y por ende la seguridad del paciente, contribuyendo además a la sostenibilidad del sistema.

9. Bibliografía

1. World Health Organization (WHO) [internet] c2015. [consultado 28-07-2015]
Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. NCI Instituto nacional del cáncer de Estados Unidos [Internet] c2015.
[actualizado 09-02-2015; consultado 28-04-2015]. Disponible en:
<http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es>
3. Asociación española contra el cáncer (AACC) [internet] [actualizado 20-01-2015;
consultado 24-06-2015]. Disponible en:
<https://www.aecc.es/SobreElCancer/Paginas/Sobreelc%C3%A1ncer.aspx>
4. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. Informe mundial sobre el
cáncer 2014, IARC. IARC Nonserial Publication. Stewart BW and Wil CP.
Editors; 2015
5. CancerMondial website. International Agency for research on Cancer.
(IARC). Globocan 2012. International Agency for research on Cancer. (IARC).
r2013. c2015. [consultado 24-06-2015] Disponible en:
<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
6. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras del Cáncer
en España 2014. 2014. [consultado 24-05-2015] Disponible en:
http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf
7. Ministerio de Economía y competitividad. Instituto Carlos III. Epidemiología
ambiental y cáncer. [consultado 20-04-2015] Disponible en:
<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml>
8. Generalitat de Catalunya. Departamet de Salut. Gencat. [consultado 20-04-2015] Disponible en: <http://cancer.gencat.cat/es/>
9. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. HARRISON. Principios de Medicina Interna. 18 edición. New York: Editorial McGraw-Hill Medical; 2012

10. Mérida FJ, Moreno EE. Manual para Técnico Superior de Laboratorio Clínico y Biomédico. Madrid: Editorial Panamericana; 2014.
11. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13: 607-15.
12. De Vita Jr Vicent T, Hellman S, Rosemberg SA, CANCER: Principles and practice of Oncology. 7th edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2005
13. Cerda J, Cifuentes L. Uso de tests diagnósticos en la práctica clínica (Parte 1). Análisis de las propiedades de un test diagnóstico. *Rev Chil Infect* 2010; 27 (3): 205-8
14. Aranda E, Benavides m, Casas AM, Felip E, Garrido P, Rifá J, et al. Libro Blanco de Oncología Médica. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2007
15. Chan DW, Schwartz MK. Tumor markers: Introduction and general principles. In: Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications. Diamandis EP editor. AACR Press, Washington DC; 2003. p. 9-17.
16. MedlinePlus. Diagnóstico por imagen. [actualizado 22-06-2015; revisado 10-01-2013; consultado 28-06-2015] Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/diagnosticimaging.html>
17. X. Filella, R. Molina y A.M. Ballesta. Marcadores biológicos de cáncer. *JANO* 2003; LXV (1500):86-92.
18. Molina R., Filella X., Augé J.M., Escudero J.M. Utilidad clínica de los marcadores tumorales [Estado actual y perspectivas de futuro III]. Roche Diagnostics; 2011
19. EGTM. [Internet]. European Group on Tumor Markers; c2014 [consultado 28-04-2015] Disponible en: <http://www.egtm.eu/>
20. ASCO. Practice Guidelines [Internet]. American Society of Clinical Oncology; c2015 [consultado 28-04-2015]. Disponible en: <http://www.instituteofquality.org/practice-guidelines>.

21. Castaño R, Rebollo JD, Gómez AJ. Los marcadores tumorales y su implicación en la práctica del Laboratorio II. Eds. Castaño, Rebollo y Gómez. 2012.
22. Beetham R. Detection of Bence-Jones protein in practice. *Ann Clin Biochem* 2000;37:563-70.
23. Viedma JA. Educación continuada en el laboratorio clínico aspectos clínicos y de laboratorio de las proteínas de bencejones. *Ed Cont Lab Clín* 2005;8:27-32
24. Campuzano-Maya, G. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 411-45.
25. Huebner RJ, Todaro GJ. Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969;64:1087-94
26. Yunis JJ. Specific fine chromosomal defects in cancer: an overview. *Hum Pathol* 1981;12:503-15.
27. Han SN1, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med.* 2012;10:86. doi: 10.1186/1741-7015-10-86.
28. McShane LM, Hayes DF. Publication of Tumor Marker Research Results: The Necessity for Complete and Transparent Reporting. *J Clin Oncol* 2012;30(34):4223-32.
29. Fernández A. Martínez A, Gaspar MJ, Filella X, Molina R, Ballesta AM. Marcadores tumorales serológicos. *Química Clínica* 2007;26(2):77-85.
30. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition summary document. *Ann Oncol* 2008;19:614-22.
31. Carolyn-Vachani RN. Patient Guide to Tumor Markers. [Internet]. 2013. Oncolink c2015. [consultado 17 jun 2015]. Disponible en: <http://www.oncolink.org/treatment/article.cfm?id=296>.

32. Díaz-Rubio E, García-Conde J. Oncología Clínica Básica. Madrid: Ediciones Arán; 2000.
33. Kantrowitz M. Cancerpoint.com [Internet]. False Positives and False Negatives in Tumor Marker Blood Tests; c2005-2009 [consultado 28-04-2015]. Disponible en: <http://www.kantrowitz.com/cancerpoints/tumormarkerfalsepositives.html>.
34. Molina R, Filella X, Trapé J, Augé J M, Barco A, Cañizares F, et al. Principales causas de falsos positivos en los resultados de marcadores tumorales en suero. Revisión 2013. Documentos de la SEQC. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Diciembre 2013
35. Harris L, Fritsche H, Norton ML, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. J Clin Oncol 2007;25(33):5287-312. Epub 2007 Oct 22. Review.
36. Mirabelli P, Incoronato M. Usefulness of Traditional Serum Biomarkers for Management of Breast Cancer Patients. Biomed Res Int. 2013; doi: 10.1155/2013/685641
37. Molina R, Bosch X, Auge JM, Filella X, Escudero JM, Molina V, et al. Utility of serum tumor markers as an aid in the differential diagnosis of cancer of unknown primary site. Tumour Biol. 2012; 33 (2):463-74.
38. Duffy MJ, vanDalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. Eur J Cancer 2003; 39: 718-27.
39. Marelli D, Pinto E, De S, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. Clinical Utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. Am J Surg 2001;181:16-19.
40. García M, Martín A, Bujanda L, Hernández J, Ortiz A, Suárez MJ, et al. Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer colorectal, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama y cáncer de pulmón. Investigación

Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2000. Informe no: Osteba D-02-01.

41. Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Wittliff JL. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. In: Diamandis EP editor. Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications.. AACCC Press, Washington DC; 2003. p.33-63.

42. Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, Ch'ng SL, Hammond E, Hayes DF, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. Clin Chem. 2008;54(8):e1-e10

43. Vaidyanathan K, Vasudevan DM. Organ Specific Tumor Markers: What's New?. Indian J Clin Biochem. 2012;27(2):110-20. doi: 10.1007/s12291-011-0173-8.

44. Duffy MJ, McGing P. Guidelines for the use of tumour markers.. ACBI Association of Clinical Biochemists in Ireland editor. 4th ed. 2010 [consultado 28-04-2015]. Disponible en: <http://www.acbi.ie/Article.asp?PID=231>

45. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. Indian J Med Paediatr Oncol. 2009; 30(1): 1–8.

46. Duffy M.J . Tumor Markers in Clinical Practice: A Review Focusing on Common Solid Cancers. Med Princ Pract. 2013;22(1):4-11. doi: 10.1159/000338393. Review.

47. Bigbee W, Herberman RB. Tumor markers and immunodiagnosis. In: Bast RC Jr., Kufe DW, Pollock RE, et al., editors. Cancer Medicine. 6th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc., 2003.

48. Lee P, Pincus MR, McPherson RA. Diagnosis and management of cancer using serologic tumor markers. Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 2007; 21st ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier: 1353-1366.

49. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. c2015. 2015 [consultado 28-04-2015]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

50. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW et al; The national academy of clinical biochemistry. Guías de práctica del laboratorio clínico. Uso de marcadores tumorales en cáncer de testículo, próstata, colorrectal, mama y ovario. Acta Bioquím Clín Latinoam 2013;47(4):731-47
51. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. Gastric Cancer.2014 Jan;17(1):26-33. doi: 10.1007/s10120-013-0259-5. Epub 2013 Apr 10.
52. Tatli AM, Urakci Z, Kalender ME, Arslan H, Tastekin D, Kaplan MA. Alpha-fetoprotein (AFP) elevation gastric adenocarcinoma and importance of AFP change in tumorresponse evaluation. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(5):2003-7.
53. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. J Clin Oncol. 2010 Jul 10;28(20):3388-404.
54. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al; ASCO. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol. 2006 Nov 20;24(33):5313-27.
55. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 1965; 121: 439-62.
56. Molina R, Filella X, Auge JM, Fuentes R, Bover I, Rifa J, et al. Tumor markers (CEA, CA125, CYFRA 21.1, SCC and NSE) in NSCLC patients as an aid in histological diagnosis and prognosis: comparison with the main Clinical and pathological prognostic factors. Tumor Biol 2003; 24: 209-18.
57. Shao Y, Sun X, He Y, Liu Ch, Liu H. Elevated Levels of Serum Tumor Markers CEA and CA15-3 Are Prognostic Parameters for Different Molecular Subtypes of Breast Cancer. PLoS One. 2015 Jul 24;10(7):e0133830. doi: 10.1371/journal.pone.0133830. eCollection 2015.

58. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2015. pii: JCO.2015.61.1459.
59. Wang RF, Song BR, Peng JJ, Cai GX, Liu FQ, Wang MH, et al. The Prognostic Value of Preoperative Serum CEA and CA19-9 Values in Stage I-III Colorectal Cancer. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(132):994-9.
60. Vaidyanathan K, Vasudevan DM. Organ Specific Tumor Markers: What's New?. *Indian J Clin Biochem*. 2012; 27(2): 110–120. doi: 10.1007/s12291-011-0173-8
61. Geng B, Liang MM, Ye XB, Zhao WY Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer . *Mol Clin Oncol*. 2015;3(1):232-236.
62. Soletormos G, Nielsen D, Schioler V, Mouridsen H, Dombernowsky P. Monitoring different stages of breast cancer using tumour markers CA 15-3, CEA and TPA. *Eur J Cancer* 2004;40:481-6.
63. Lamerz R, Albrecht P, Bialk P. Tumour Markers in Germ cell cancer. EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2795-8.
64. Rubial A. Marcadores tumorales de secreción: situación actual. *ARMAePd Clin (Barc)* 2002; 118: 750-6.
65. Buyru N, Tigli H, Duranyildiz D, Dalay N. Molecular detection of squamous cell carcinoma antigen transcripts in peripheral blood of cancer patients. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(5):538-41.
66. Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A, Castiglione F, Degl'innocenti DR, Baroni G, et al. HER-2/neu and bcl-2 in Ovarian Carcinoma: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Study in Patients With Shorter and Longer Survival. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006;14:181-6.

67. Williams M, Swampillai A, Osborne M, Mawdsley S, Hughes R, Harrison M, et al. Mount Vernon Colorectal Cancer Network. Squamous cell carcinoma antigen: a potentially useful prognostic marker in squamous cell carcinoma of the anal canal and margin. *Cancer*. 2013;119(13):2391-8.
68. Basch E, Oliver TK, Vickers A, Thompson I, Kantoff P, Parnes H, et al. S Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):3020-5.
69. Wilt TJ, Scardino PT, Carlsson SV, Basch E. Prostate-Specific Antigen Screening in Prostate Cancer: Perspectives on the Evidence JNCI J Natl Cancer Inst. 2014;106(3):dju010v1-dju010
70. AACC. Cáncer de próstata. Diagnóstico Precoz [internet]. Asociación Española contra el Cáncer; c2015 [consultado 02-07-2015] Disponible en: <https://www.aecc.es/sobreelcancer/cancerporlocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/diagnosticoprecoz.aspx>
71. Cramer DW, Bast RC, Berg CD, Diamandis EP, Godwin AK, Hartge P, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4(3):365–74.
72. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011; 305(22):2295–2303.
73. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13):1320–8.
74. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL3rd, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360(13):1310–9.
75. Thompson IM, Tangen CM. Prostate Cancer: Uncertainty and a way for Ward. *N Engl J Med*. 2012;367(3):270-1

76. Sanmamed MF, Fernandez-Landazuri S, Castanon E, Echeveste J, Lozano MD, Idoate MA, et al. Relevance of MIA and S-100 to monitor BRAF inhibitor (iBRAF) therapy in metastatic melanoma patients. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 9074) [consultado 28-04-2015]. Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/115215-132>
77. Salama I, Malone PS, Mihaimeed F, Jones JL. A review of the S100 proteins in cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:357-64.
78. Auge JM, Molina R, Filella X, Bosch E, González-Cao M, Puig S, et al. S-100B and MIA in advanced Melanoma in relation to prognostic factors. *Anticancer Res* 2005; 25:1779-82.
79. Lamy PJ, Grenier J, Kramar A, Pujol JL. Pro-gastrin-releasing peptide, neuron specific enolase and chromogranin-A as serum markers of small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2000;29:197-203.
80. Molina R, Auge JM, Fuella X, Víñolas N, Alicarte J, Domingo JM, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (proGRP) in patients with benign and malignant diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21-1 and NSE in patients with lung cáncer. *Anticancer Res* 2005; 25(3A):1773-8.
81. Yang H, Mi R, Wang Q, Wei X, Yin Q, Chen L, et al. Expression of Neuron-Specific Enolase in Multiple Myeloma and Implications for Clinical Diagnosis and Treatment. *PLoS One*. 2014;9(5):e94304. doi: 10.1371/journal.pone.0094304
82. Yan T, Ove-Skaftnesmo K, Leiss L, Sleire L, Wang J, Li X. Neuronal markers are expressed in human gliomas and NSE knockdown sensitizes glioblastoma cells to radiotherapy and temozolomide. *BMC Cancer*. 2011;11: 524. doi: 10.1186/1471-2407-11-524
83. Kulpa J, Wójcik E, Reinfuss M, Kołodziejwski L. Carcinoembryonic Antigen, Squamous Cell Carcinoma Antigen, CYFRA 21-1, and Neuron-specific Enolase in Squamous Cell Lung Cancer Patients. *Clin Chem* 2002;48:1931-7.
84. Korse CM, Taal BG, Bonfrer JM, Vincent A, van Velthuisen ML, Baas P. An elevated progastrin-releasing peptide level in patients with well-differentiated neuroendocrine tumours indicates a primary tumour in the lung

and predicts a shorter survival. *Ann Oncol.* 2011;22(12):2625-30. doi: 10.1093/annonc/mdr007.

85. Nisman B, Heching N, Biran H, Barak V, Peretz T. The prognostic significance of circulating neuroendocrine markers chromogranin a, pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Tumour Biol.* 2006;27(1):8-16.

86. Korse CM, Holdenrieder S, Zhi X, Zhang X, Qiu L, Geistanger A, et al. Multicenter evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China. *Clin Chim Acta.* 2015;438:388-95

87. Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem.* 2004;37(7):505-11.

88. Gaspar MJ, Diez M, Rodríguez A, Ratia T, Martin-Duce A, Calvan M, et al. Clinical value of CEA and CA125 regarding relapse and metástasis in respectable non-small cell lung cáncer. *Anticancer Res* 2003; 23: 3427-32.

89. VrdoljakDV, KnezevicF, RamljakV. The relation between tumor marker Ca 15-3 and metastases in interpectoral lymph nodes in breast cancer patients. *Saudi Med J.* 2006;27:460-2.

90. Bartsch R, Wenzel C, Pluschnig U, Hussian D, Sevelde U, Altor-jai G, et al. Prognostic value of monitoring tumour markers CA 15-3 and CEA during fulvestrant treatment. *BMC Cancer.* 2006;6:81.

91. Wu Z, PhD1 Kuntz AI, Wadleigh, RG. CA 19-9 Tumor Marker: Is It Reliable? A Case Report in a Patient With Pancreatic Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2013;11(1):50-2.

92. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol.* 2010;21(3):441-7. doi: 10.1093/annonc/mdp332.

93. Tian SB, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ, Ye X, Cao ZJ, et al. Combined detection of CEA, CA 19-9, CA 242 and CA 50 in the diagnosis and prognosis of resectable gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(15):6295-300.

94. Huang ZB, Zhou X, Xu J, Du YP, Zhu W, Wang J, et al. Prognostic value of preoperative serum tumor markers in gastric cancer. *World J Clin Oncol*. 2014; 5(2):170-6. doi: 10.5306/wjco.v5.i2.170.
95. Bunworasate U, Voravud N. CA 50: a tumor marker for gastrointestinal malignancies. *J Med Assoc Thai*. 1995;78(5):255-70.
96. Liu XCai HWang Y. Prognostic significance of tumor markers in T4a gastric cancer. *World J Surg Oncol*. 2012;10:68. doi: 10.1186/1477-7819-10-68.
97. Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, Venkanteshan P. Breast cancer statistics and markers. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(3):506-11. doi: 10.4103/0973-1482.137927.
98. Bottini A, Berruti A, Tampellini M, Morrica B, Brunelli A, Gnocchi E, et al. Influence of neoadjuvant chemotherapy on serum tumor markers CA 15-3, MCA, CEA, TPS and TPA in breast cancer patients with operable disease. *Tumour Biol*. 1997;18(5):301-10.
99. Ayude D, Rodriguez-Berrocal FJ, Ayude J, Blanco-Prieto S, Vázquez-Iglesias L, Vázquez-Cedeira M, et al. Preoperative serum CA 72.4 as prognostic factor of recurrence and death, especially at TNM stage II, for colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2013;13:543. doi: 10.1186/1471-2407-13-543
100. Kim JH, Jun KH, Jung H, Park IS, Chin HM. Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of Five Tumor Markers (Carcinoembryonic Antigen, CA19-9, Alpha-fetoprotein, CA72-4, and CA125) in Gastric Cancer. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(131):863-9.
101. Spencer C, LoPresti J, Fatemi S. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):394–404. doi: 10.1097/MED.0000000000000092
102. Petric R, Besic H, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration as a predictive factor of malignancy in small follicular and

Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland *World J Surg Oncol.* 2014;12:282.
doi: 10.1186/1477-7819-12-282

103. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA, Tincani AJ, Mazeto GM, Maciel LM. Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(79):667-700.

104. Yip DT, Hassan M, Pazaitou-Panayiotou K, Ruan DT, Gawande AA, Gaz RD, et al. Preoperative basal calcitonin and tumor stage correlate with postoperative calcitonin normalization in patients undergoing initial surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2011;150(6):1168-77.
doi: 10.1016/j.surg.2011.09.043

105. Camacho CP, Lindsey SC, Melo MCC, Yang JH, Germano-Neto F, Valente F, et al. Measurement of Calcitonin and Calcitonin Gene-Related Peptide mRNA Refines the Management of Patients with Medullary Thyroid Cancer and May Replace Calcitonin-Stimulation Tests. *Thyroid.* 2013;23(3):308-16. doi: 10.1089/thy.2012.0361

106. Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Theobald JP, Finseth MS, Grebe SKG. Procalcitonin: A Marker for the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):861-8.
doi: 10.1210/jc.2008-1862.

107. Wells SA, Franz C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *World J Surg* 2000;24:952-6.

108. Bonfrer JM, Groeneveld EM, Korse CM, Dalen A, Oomen LC, Ivanyi D. Monoclonal antibody M3 used in tissue polypeptide-specific antigen assay for the quantification of tissue polypeptide antigen recognizes keratin 18. *Tumor Biol* 1994;15:210-22.

109. European Group of Tumour Markers (EGTM): Consensus Recommendations. Quality requirements and control. Tumour markers in germ cell cancer, prostate cancer, breast cancer, gynaecological cancers, gastrointestinal cancers and lung cancer. *Anticancer Res.* 1999;19:2785-820.

110. Menéndez-López V, Galán JA, Fernández-Suárez A, López-Celada S, Alcover J, Filella X. Usefulness of tissue polypeptide antigen in the follow-up of bladder cancer. *Urology*. 2003;62:243-8.
111. Menéndez V, Galán JA, Fernández-Suárez A, López S, Alcover J, Calpena R, et al. Prognostic value of tissue-polypeptide specific antigen (TPS) in bladder cancer. *Anticancer Res*. 2002;22:3713-6.
112. Chen F, Luo X, Zhang J, Lu Y, Luo R. Elevated serum levels of TPS and CYFRA 21-1 predict poor prognosis in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Med Oncol*. 2010;27:950-7.
113. Uenishi T, Yamazaki O, Yamamoto T, Hirohashi K, Tanaka H, Tanaka S, Hai S, Ono K, Kubo S. Clinical significance of serum cytokeratin-19 fragment (CYFRA 21-1) in hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13:239-44.
114. Gopan T, Remer E, Hamrahian AH. Evaluating and managing adrenal incidentalomas. *Cleve Clin J Med*. 2006;73:561-8.
115. Molina R, Filella X, Auge JM, Bosch E, Torne A, Pahisa J, et al. CYFRA 21.1 in patients cervical cancer: comparison with SCC and CEA. *Anticancer Res*. 2005; 25:1765-72.
116. Di Gioia D, Dresse M, Mayr D, Nagel D, Heinemann V, Kahlert S. Serum HER2 supports HER2-testing in tissue at the time of primary diagnosis of breast cancer. *Clin Chim Acta*. 2014;430C:86-91.
117. Molina R, Augé JM, Escudero JM, Filella X, Zanon G, Pahisa J, et al. Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA, and CA15.3) in patients with locoregional breast cancer: prognostic value. *Tumour Biol*. 2010; 31(3):171-80.
118. Pedersen AC, Sørensen PD, Jacobsen EH, Madsen JS, Brandslund I. Sensitivity of CA 15-3, CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breastcancer. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(7):1511-9.

119. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 2003;8:307-25.
120. Carney WP, Neumann R, Lipton A, Leitzel K, Ali S, Price CP. Monitoring the circulating levels of the HER-2/neu oncoprotein in Breast Cancer. *Clinical Br Cancer*. 2004; 5:105-16.
121. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1):18-43. doi: 10.1043/1543-2165(2007)131[18:ASOCCO]2.0.CO;2.
122. Granato T, Porpora MG, Longo F, Angeloni A, Manganaro L, Anastasi E. HE4 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chim Acta*. 2015;446:147-55. doi: 10.1016/j.cca.2015.03.047
123. Jiang Y, Wang C, Lv B, Ma G, Wang L. Expression level of serum human epididymis 4 and its prognostic significance in human non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):5568-72. eCollection 2014.
124. Vallius T, Hynninen J, Auranen A, Carpen O, Matomäki J, Oksa S, et al. Serum HE4 and CA125 as predictors of response and outcome during neoadjuvant chemotherapy of advanced high-grade serous ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2014;35(12):12389-95. doi: 10.1007/s13277-014-2553-1.
125. Piovano E, Attamante L, Macchi C, Cavallero C, Romagnolo C, Maggino T, et al. The role of HE4 in ovarian cancer follow-up: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(8):1359-65. doi: 10.1097/IGC.0000000000000218.
126. Minar L, Klabenesova I, Jandakova E, Zlamal F, Bienertova-Vasku J. Prognostic value of human epididymis protein 4 in endometrial cancer and its utility for surgical staging. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 [online] doi: 10.1111/jog.12764. [Consultado el 4-6-2015] Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jog.12764/pdf>

127. Aller J, Domínguez R, Estrella A, Estrada J. Cromogranina A en el diagnóstico y seguimiento de los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos. *Endocrinol Nutr.* 2008;55(Supl 6):9-23
128. Taupenot L, Harper KL and O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med.* 2003;348:1134-49.
129. Díaz J, Currás M. Cromogranina A y tumores neuroendocrinos. *Endocrinología y Endocrinol Nutr.* 2013;60(7):386-95. doi: 10.1016/j.endonu.2012.10.003.
130. Budman LI, Kassouf W, Steinberg JR. Biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2008;2(3):212–21.
131. García LM, Merinero, MD, Herrera M, Argüelles M, Ojeda F, López A. Cáncer de mama: utilidad pronóstica de los nuevos marcadores tumorales. *Rev Senología y Patol Mam.* 2003;16(2):58-65
132. Sobrevilla-Calvo PJ, Rivas-Vera S. Anticuerpos Monoclonales en linfomas. *Cancerología.*2007;2:149-58
133. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Lar-kin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364:2507-16.
134. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.*2011;29:1239-46.
135. Feil G, Stenzl A. Pruebas de marcadores tumores en el cáncer de vejiga. *Actas Urol Esp [online].* 2006;30(1).38-45.
136. Kwak EL, Bang yJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:1693-703. doi: 10.1056/NEJMoa1006448. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011;364(6):588.
137. Grenache DG, Heichman KA, Werner TL, Vucetic Z. Clinical performance of two multi-marker blood tests for predicting malignancy in women with an

adnexal mass. Clin Chim Acta. 2015;438:358-63. doi: 10.1016/j.cca.2014.09.028

138. Bellocq JP, Luporsi E, Barrière J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller AG, et al. uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint®. Prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management. Ann Pathol. 2014;34(5):349-51. doi: 10.1016/j.annpat.2014.04.010.

139. Aranaz JM, Moya C. Seguridad del paciente y calidad asistencial. Rev Calid Asis. 2011;26(6):331-2.

140. Nieva VF, Sorra J. Safety culture assessment: a tool for improving patient safety in healthcare organizations. Qual Saf Health Care 2003;12(Suppl II):ii17–ii23

141. Terol E, Agra Y. Estrategia en seguridad del paciente del Sistema Nacional de Salud. Med Clin (Barc). 2008;131(Supl 3):1-3

142. Mérida FJ, Moreno EE. Fundamentos de Seguridad del Paciente. Análisis y estrategias en el laboratorio clínico. Madrid: Editorial Panamericana; 2011.

143. Pérez MJ, Iruretagoyena ML, González-Llinares R, Cantero D, Alcalde G, Manzano A et al. Desarrollo y evaluación de herramientas para la seguridad del paciente que puedan ser incorporadas en la gestión de procesos asistenciales. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2008. Informe nº: Osteba D-08-03

144. Constantino-Casas P, Viniegra-Orsorio A, Medécigo-Micete C, Torres-Areola LP, Valenzuela-Flores A. El potencial de las guías de práctica clínica para mejorar la calidad de la atención. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2009;47(1):103-8.

145. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Guías de práctica clínica. FMC. 1995; 2(3):152-6.

146. García P, Manrique M. Estrategias de reforma de los sistemas sanitarios en la UEM. Boletín Económico del Banco de España. 2012;67-80

147. Merida FJ et al [internet]. Clinical Practice 399 / Safe use of tumor markers. PaSQ. European Union Network for Patient Safety and Quality of Care. [consultado 28-04-2015] Disponible en: <http://www.pasq.eu/Wiki/GPDisplayPracticeDetails.aspx?prid=399>.
148. Rodríguez-Espinosa J. El laboratorio clínico: uso y abuso, modelos de gestión y gasto sanitario. Med Clin (Barc) 2005;125(16):622-5
149. National Quality Forum (NQF). Safe practices for better healthcare 2009 update: a consensus report. Washington, DC: NQF; 2009.
150. GuíaSalud Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud [internet]. Zaragoza: GuíaSalud; 2015 [actualizada feb-2015;consultada 23-08-2015]. Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica>
151. Field MJ, Lohr KN, eds. Clinical practice guidelines: Directions for a new Agency. Institute of Medicine. Washington D.C.: National Academic Press; 1990.p58.
152. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. BMJ. 1998; 317(7162):858-61
153. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: how to order and interpret them. Clinical Review. BMJ [internet] 2009;339:852-58 (b3527). [consultado 27-04-2015] Disponible en: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b3527>.
154. Henry NL, Hayes DF. Uses and Abuses of Tumor Markers in the Diagnosis, Monitoring and Treatment of Primary and Metastatic Breast Cancer. Oncologist. 2006;11(6):541-52.
155. Mérida FJ, Moreno EE, Martos F. Impacto de la aplicación de un protocolo para el uso adecuado y seguro de marcadores tumorales. Med Clin (Barc). Forthcoming 2015. Med Clin (Barc). 2015 Jul 10. pii: S0025-7753(15)00324-3. doi: 10.1016/j.medcli.2015.04.031.

156. Woolf SH, Grol G, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw JG. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999;318:527-30.
157. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Small- cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi99-105. doi: 10.1093/annonc/mdt178
158. Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): explanation an elaboration. *BMC Med*. 2012;10:51. doi: 10.1186/1741-7015-10-51.
159. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2009;30(1):1-8.
160. Sturgeon CM. Tumor markers in the laboratory: closing the guideline-practice gap. *Clin Biochem*. 2001;34(5):353–9.
161. Sturgeon C. Practice Guidelines for Tumor Marker Use in the Clinic. Review. *Clin Chem*. 2002;48(8):1151-9.
162. Sölétormos G, Duffy MJ, Hayes DF, Sturgeon CM, Barak V, Bossuyt PM, et al. Design of Tumor Biomarker–Monitoring Trials: a Proposal by the European Group on Tumor Markers. *Clin Chem*. 2013;59(1):52-9. doi: 10.1373/clinchem.2011.180778.
163. Alonso P, Bonfill X. Guías de práctica clínica (I): elaboración, implantación y evaluación. *Radiología*. 2007;49(1):19-22
164. McShane LM, Hayes DF. Publication of Tumor Marker Research Results. The Necessity for Complete and Transparent Reporting. *J Clin Oncol*. 2012;30(34):4223-32.
165. Urbanos R. Determinantes de salud y utilización de servicios sanitarios: un análisis de desigualdad desde la perspectiva de género. *Presupuesto y Gasto Público* 64/2011:117-30. [consultado 28-05-2015]. Disponible en: http://www.ief.es/documentos/recursos/publicaciones/revistas/presu_gasto_publico/64_Urbano.pdf

166. Mariani J, Antonietti L, Tajer CD, De Abreu M, Charask A, Silberstein M, et al. Diferencias de género en el tratamiento de síndromes coronarios agudos: resultados del registro Epi-Cardio. *Rev Argent Cardiol.* 2013;81(4):307-15
167. Karanti A, Bobeck C, Osterman M, Kardell M, Tidemalm D, Runeson B, et al. Gender differences in the treatment of patients with bipolar disorder: A study of 7354 patients. *J Affect Disord.* 2015;174:303-9.
168. Ruiz MT. Sesgos de género en la atención sanitaria. Escuela Andaluza de Salud Pública ed. Consejería de Salud. 2009; c2015 [consultado 28-04-2015]. disponible en: <http://www.easp.es/project/sesgos-de-genero-en-la-atencion-sanitaria-serie-nueva-salud-publica/>
169. Sánchez JJ, García LI, Mayoral JM.. Encuesta de salud 2011-2012. Encuesta de adultos. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales ed. 2013 [actualizado 14-07-2014; consultado 28-4-2015]. Disponible en: http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/c_3_c_1_vida_sana/EAS_2011_2012_Adultos.pdf
170. Wachter RM. *Understanding Patient Safety*, 2nd Ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
171. Shojania KG, Wald H, Gross R. Understanding medical error and improving patient safety in the inpatient setting. *Med Clin N Am.* 2002;86:847-67.
172. Palanca I, Borrás JM; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidades asistenciales del área del cáncer. Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad. Informes, estudios e investigación. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
173. Weaver SJ, Lubomksi LH, Wilson RF, Pfoh ER, Martinez KA, Dy SM. Promoting a Culture of Safety as a Patient Safety Strategy: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2013;158(5 Pt 2):369-74. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303051-00002.

174. World Health Organization WHO Regional Office for Europe. A brief synopsis on patient safety [Internet] 2010. [consultado 17-06 2015]. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0015/111507/E93833.pdf
175. 157European Union Network for Patient Safety and Quality of Care:PaSQ [Internet]; c2012 [consultado 17-06 2015]. Disponible en: www.pasq.eu
176. The Joint Commission [internet]; c2015. [consultado 17-06-2015]. Disponible en: http://www.jointcommission.org/topics/patient_safety.aspx
177. European Commission. Report from the Commision to the Council on the basis of Member States' reports on the implementation of the Council Recommendation (2009/C 151/01) on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. 2012 [consultado 17-06 2015]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/patient_safety/docs/council_2009_report_en.pdf
178. Agency for Healthcare Research and Quality. Making health caresafer II: An updated critical analysis of the evidence for patient safety practices. Evidence Report No.211. AHRQ Publication No.13-E001-EF. Rockville, March 2013.
179. Plebani. M. The CCLM contribution to improvements in quality and patient safety. Clin Chem Lab Med. 2013;51(1):39-46. doi: 10.1515/ccm-2012-0094.
180. Plebani M. The Journey Toward Quality and Patient Safety in Laboratory Medicine Continues. N Am J Med Sci. 2014 May; 6(5): 229–30.
181. Agra-Varela Y, Fernández-Maíllo M, Rivera-Ariza S, Sáiz-Martínez-Acitores I, Casal-Gómez J, Palanca-Sánchez I et al. European Union Network for Patient Safety and Quality of Care (PASQ). Development and preliminary results in Europe and in the Spanish National Health System. Rev Calid Asist. 2015;30(2):95-102.
182. Indicadores de buenas prácticas sobre seguridad del paciente. Resultados de su medición en una muestra de hospitales del Sistema Nacional de Salud Español. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.

183. Wade J, Rosario DJ, Macefield RC, Avery KN, Salter CE, Goodwin ML, et al. Psychological Impact of Prostate Biopsy: Physical Symptoms, Anxiety, and Depression. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4235-41.
184. Fowler FJ, Barry MJ, Walker-Corkery B, Caubet JF, Bates DW, Lee JM, et al. The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. *J Gen Intern Med*. 2006;21(7):715-21.
185. Fertig DL, Hayes DF. Considerations in using tumor markers: what the psycho-oncologist needs to know. *Psychooncology*. 2001;10(5):370-9.
186. Beauchamp, Tom L. y Childress James F. Principios de ética médica. Editorial Masson, Barcelona, 1998;312-20.
187. Lillo JM, Rodríguez MC. Estadística de gasto sanitario público 2013: Principales resultados [internet] Secretaría General de Sanidad y Consumo. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. [consultado 17-05 2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/EGSP2008/egspPrincipalesResultados.pdf>.
188. Couciero A. Los niveles de la justicia sanitaria y la distribución de los recursos. *Anales Sis San Navarra [online]*. 2006;29(supl.3):61-74.
189. Hernández P, Moral-Benito E. Eficiencia y regulación en el gasto sanitario en los países de la OCDE. Documentos Ocasionales del Banco de España. N. 1107. 2011.
190. Borrego I, Vázquez R. Una propuesta para el uso racional de la PET en oncología. *Rev. Esp. Med. Nuclear*. 2002;21(3):163-73.
191. Martín JJ, Puerto M. La medida de la eficiencia en las organizaciones. *Presupuesto y Gasto Público* 49/2007:139-61. [consultado 28-04-2015]. Disponible en: http://www.ief.es/documentos/recursos/publicaciones/revistas/presu_gasto_publico/49_medidaEficiencia.pdf

192. Beasley JW, Hankey TH, Erickson R, Stange KC, Mundt M, Elliott M et al. How many problems do family phisicians manage at each encounter?. A Wren study. *Ann Fam Med* 2004;2:405-10.
193. Loayssa-Lara JR, Tandeter H. Incertidumbre y la toma de decisiones clínicas. *Aten Primaria* 2001;28(8):560-4.
194. Kassirer JP. Our stubborn quest for diagnostic certainty: a cause of excessive testing. *N Engl J Med* 1989;320:1489-91.
195. Casariego E, Briones E, Costa C. Qué son las Guías de Práctica Clínica (GPC). [online] *Fisterra*. [consultado 17 febrero 2015]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/fmc/queson.pdf>
196. Aymerich M, Sánchez E. Del conocimiento científico de la investigación clínica a la cabecera del enfermo: las guías de práctica clínica y su implementación. *Gac Sanit* 2004;18(4):326-34.
197. Gómez-Cámara A. La medicina basada en evidencias científicas: mito o realidad de la variabilidad de la práctica clínica y su repercusión en los resultados en salud. *Anales Sis San Navarra* 2002; 25 (3): 11-26.
198. Nolla-Domenjó M. Formación Continuada. El proceso cognitivo y el aprendizaje profesional *Educación Médica* 2006;9(1):11-16
199. Drexel C, Jacobson A, Nicola, Whitfield B, Katz J, Sullivan T. Measuring the impact of a live, case-based, multiformat, interactive continuing medical education program on improving clinician knowledge and competency in evidence-based COPD care *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:297–307.
200. Beamud M, Martín J, Pérez J, Muñoz F . Mejora de la calidad del proceso asistencial mediante una actividad de formación continuada: a propósito de la espirometría. *Enferm. clín.* 2004;14(5):269-74.
201. Galindo M, Castellanos J, Martín A, Martínez M, Ortega H, Lafuente C, et al. Actividades formativas y su impacto para mejorar la solicitud de pruebas radiológicas *Rev Clin Esp*. 2014;214 (Espec Congr):1289.

202. T-C Cancer.net. Tumor Markers; AFP, HCG, CA-125. [Internet]. 2006. T-C Cancer.net. c2008-2014. [consultado 30-03-2015]. Disponible en: <http://www.tc-cancer.com/tumormarkers.html>
203. Editorial. Prostate cancer: send away the PSA? Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):307.
204. Caicoya M. Evaluación de Servicio Sanitarios IV. Variabilidad en la práctica clínica. Notas metodológicas de la Dirección General de Innovación Sanitaria de la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias. 2014 (1).
205. Molina M. Análisis de las causas de la variabilidad en la práctica médica. Evid Pediatr. 2011;7:21.
206. Shantsila E, Wolff A, Lip GH, Lane DA. Gender differences in stroke prevention in atrial fibrillation in general practice: using the GRASP-AF audit tool. Int J Clin Pract, 2015;69(8):840–5.
207. García MM, Delgado AM, Mateo I, Maroto G, Bolívar J. El género como determinante de desigualdades en salud y en la utilización de servicios sanitarios en Andalucía. En: Asociación para la defensa de la sanidad pública de Andalucía ed. Primer Informe sobre Desigualdades y Salud en Andalucía (INDESAN). 2008. [consultado 28-04-2015]. Disponible en: http://www.nodo50.org/fadsp/pdf/INDESAN_1.pdf
208. Aldasoro E, Calvo M, Esnaola S, Hurtado-Saracho I, Alonso E, Audicana C, et al. Diferencias de género en el tratamiento de revascularización precoz del infarto agudo de miocardio. Med Clin (Barc). 2007;128(3):81-5.
209. Bernal E, Martínez N, Librero J, Sotoca R por el grupo VPM-IRYSS. Necesidad u oferta ¿Qué hay detrás de las variaciones geográficas de la práctica? .Atlas VPM. 2013(1):5-9
210. Corallo N, Croxford R, Goodman DC, Bryan EL, Srivastava D, Stukel TA. A systematic review of medical practice variation in OECD countries Ashley Health Policy. 2014;114:5-14
211. Peiró S, Bernal E. Variaciones en la práctica médica: apoyando la hipótesis nula en tiempos revueltos. Rev Esp Salud Pública 2012;86:213-17.

212. National Institute for Health and Care Exceller [internet]. NICE “do not do” recommendation. r2012. C2014. [consultado 17-05-2015]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/proxy/?sourceUrl=http%3A%2F%2Fwww.nice.org.uk%2Fusingguidance%2Fdonotdorecommendations%2Findex.jsp>
213. Atlas de Variaciones en la Práctica Médica en el Sistema Nacional de Salud [internet]. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud [consultado 17-05-2015]. Disponible en: <http://www.atlasvpm.org/home>
214. Ridao-López M, García-Armesto A, Peiró S, Bernal-Delgado E. Evaluación de la variabilidad geográfica de la práctica médica como herramienta de evaluación de políticas sanitarias. Presupuesto y Gasto Público 68/2012:193-210.

10. Anexos

10.1 Anexo I. Autorizaciones de coautores

Francisco Martos Crespo, Profesor Titular de Universidad, perteneciente al Área de Conocimiento de Farmacología, es consciente que los datos incluidos en las publicaciones

- Mérida FJ, Moreno EE, Martos F. Impacto de la aplicación de un protocolo para el uso adecuado y seguro de marcadores tumorales. Med Clin (Barc). 2015 Jul 10. pii: S0025-7753(15)00324-3. doi: 10.1016/j.medcli.2015.04.03
- Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Plebani M. Diferencias de género en el uso de marcadores tumorales. Rev Calid Asist. 2015 Sep 22. pii: S1134-282X(15)00107-4. doi: 10.1016/j.cali.2015.06.008.
- Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Plebani M. Decreasing risk in use of tumor marker for patient safety. 4th World Congress of Clinical Safety (4WCCS). International Association of Risk Management in Medicine (IARMM) SEp 2015.

así como los enviados, pendientes de aceptación para su publicación

- Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Efficiency improvements with the adequacy of tumour marker use. Acta Medica Mediterranea.
- Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Identifying risk in the use of tumor marker for improve patient safety. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

se derivan de la tesis presentada por Elvira Eva Moreno Campoy con el título: ADECUACIÓN DEL USO DE MARCADORES TUMORALES PARA LA SEGURIDAD DEL PACIENTE y, coautor, autoriza su utilización.

Y para que conste a efectos oportunos, se firma en Málaga a 19 de octubre de 2015.



Fdo. Dr. Francisco Martos Crespo

Francisco Javier Mérida De la Torre. Jefe de Servicio de Laboratorio Clínico y Director de la Unidad de Gestión Clínica de Laboratorios. es consciente que los datos incluidos en las publicaciones:

- Mérida FJ, Moreno EE, Martos F. Impacto de la aplicación de un protocolo para el uso adecuado y seguro de marcadores tumorales. Med Clin (Barc). 2015 Jul 10. pii: S0025-7753(15)00324-3. doi: 10.1016/j.medcli.2015.04.03
- Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Plebani M. Diferencias de género en el uso de marcadores tumorales. Rev Calid Asist. 2015 Sep 22. pii: S1134-282X(15)00107-4. doi: 10.1016/j.cali.2015.06.008.
- Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Plebani M. Decreasing risk in use of tumor marker for patient safety. 4th World Congress of Clinical Safety (4WCCS). International Association of Risk Management in Medicine (IARMM) SEp 2015.

así como los enviados, pendientes de aceptación para su publicación

- Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Plebani M. Efficiency improvements with the adequacy of tumour marker use. Acta Medica Mediterranea.
- Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Plebani M. Identifying risk in the use of tumor marker for improve patient safety. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

se derivan de la tesis presentada por Elvira Eva Moreno Campoy con el título: ADECUACIÓN DEL USO DE MARCADORES TUMORALES PARA LA SEGURIDAD DEL PACIENTE y, coautor, autoriza su utilización.

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Y para que conste a efectos oportunos, se firma en Málaga a 19 de octubre de 2015.



Fdo. Dr. Francisco Javier Mérida De la Torre



Mario Plebani, catedrático de Bioquímica Clínica y Biología Molecular Clínica de la Universidad de Padua y Director del Laboratorio de Medicina del Hospital Universitario de Padua, es consciente que los datos incluidos en las publicaciones

- Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Plebani M. Diferencias de género en el uso de marcadores tumorales. Rev Calid Asist. 2015 Sep 22. pii: S1134-282X(15)00107-4. doi: 10.1016/j.cali.2015.06.008.
- Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Plebani M. Decreasing risk in use of tumor marker for patient safety. 4th World Congress of Clinical Safety (4WCCS). International Association of Risk Management in Medicine (IARMM) SEp 2015.

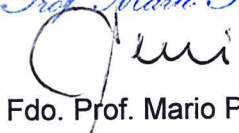
así como los enviados, pendientes de aceptación para su publicación

- Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Efficiency improvements with the adequacy of tumour marker use. Acta Medica Mediterranea.
- Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Identifying risk in the use of tumor marker for improve patient safety. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

se derivan de la tesis presentada por Elvira Eva Moreno Campoy con el título: ADECUACIÓN DEL USO DE MARCADORES TUMORALES PARA LA SEGURIDAD DEL PACIENTE y autoriza su utilización.

Y para que conste a efectos oportunos, se firma en Padua a 17 de octubre de 2015.



Prof. Mario Plebani

Fdo. Prof. Mario Plebani

10.2 Anexo II. Publicaciones

Anexo II a.

Mérida FJ, Moreno EE, Martos F. Impacto de la aplicación de un protocolo para el uso adecuado y seguro de marcadores tumorales. Med Clin (Barc). Forthcoming 2015. Med Clin (Barc). 2015 Jul 10. pii: S0025-7753(15)00324-3. doi: 10.1016/j.medcli.2015.04.031 (Anexo IIa)



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original breve

Impacto de la aplicación de un protocolo para el uso adecuado y seguro de marcadores tumorales

Francisco Javier Mérida de la Torre^{a,*}, Elvira Eva Moreno Campoy^{b,c} y Francisco Martos Crespo^d

^a Laboratorio Clínico, Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga, Málaga, España

^b Farmacia, Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga, Málaga, España

^c Universidad de Málaga, Málaga, España

^d Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de marzo de 2015

Aceptado el 30 de abril de 2015

On-line el xxx

Palabras clave:

Marcador tumoral
Seguridad del paciente
Protocolo
Monitorización

R E S U M E N

Fundamento y objetivo: Los marcadores tumorales (MT) son pruebas accesibles para la actividad clínica. Su uso inadecuado puede provocar pruebas complementarias innecesarias para confirmar o refutar un resultado positivo. Tras 2 acontecimientos adversos por un uso incorrecto de MT, se implementó un protocolo para el uso adecuado y seguro de estos. El objetivo de este trabajo fue determinar el impacto de la implementación de dicho protocolo.

Material y método: Estudio pre-postintervención. Se analizó el uso, durante un año, de peticiones de MT (antígeno carcinoembrionario, CA15.3, CA19.9, CA125) de pacientes no sometidos a revisión oncológica. Se implementó un protocolo, formándose a los facultativos según las recomendaciones del Grupo Europeo de Marcadores Tumorales, limitando su uso al seguimiento de la enfermedad y monitorización de tratamientos. Período estudiado: 2010-2014.

Resultados: El número total de peticiones descendió un 50,81%, y el porcentaje de adecuación de los MT aumentó anualmente desde un 31,03 hasta un 77,91%.

Conclusiones: La implantación de un protocolo del uso adecuado de MT contribuye a un uso seguro, evitando estudios no indicados y evitando pruebas complementarias innecesarias y lesivas para el paciente.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Impact of the implementation of a protocol for the adequate and safe use of tumor markers

A B S T R A C T

Background and objective: Improper clinical use of tumor markers (TM) may cause unnecessary additional studies to confirm or refute a positive result. After observing 2 adverse events due to a wrong use of TM, a protocol for improving their use was implemented. The objective of this study was to determine the impact of the implementation of the protocol.

Material and method: This was a pre-postintervention study, where analytical requests of carcinoembryonic antigen, CA15.3, CA19.9 and CA125 were analyzed during one year in patients not undergoing checking of neoplasia. A protocol was implemented and physicians were trained as recommended by the European Group on Tumor Markers, limiting its use to monitor the disease and its treatment. The study period was 2010-2014.

Results: The total number of requests dropped 50.81% and the percentage of adequacy of TM increased, each year, from 31.03 to 77.91%.

Conclusions: The implementation of a protocol for the proper use of TM contributes to a safer use, avoiding incorrect studies and unnecessary and harmful tests for the patient.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Tumor markers
Patient safety
Guideline
Monitoring

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: franciscoj.merida.sspa@juntadeandalucia.es (F.J. Mérida de la Torre).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.04.031>

0025-7753/© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

La mejora de la calidad en los sistemas de salud incluye, además de aspectos esenciales como la eficiencia o la continuidad, la seguridad del paciente. Por ello, se desarrollan herramientas para facilitar la toma de decisiones, algoritmos, recomendaciones o guías de práctica clínica¹. Este enfoque preventivo no es habitual. Sería deseable una visión más sistémica de procedimientos y prácticas seguras, que contemplen riesgos y repercusiones para el paciente, como debiera ser en el uso de los marcadores tumorales (MT)²⁻⁴. Desde su descubrimiento, su número y uso ha evolucionado considerablemente. La facilidad de medida, el menor coste y su popularidad los han convertido en prueba de rutina^{5,6}. Sin embargo, en ocasiones la selección del MT como prueba diagnóstica es inadecuada, implicando consecuencias indeseables, al existir enfermedades no neoplásicas que incrementan sus valores séricos; además, un resultado negativo no excluye la posibilidad de enfermedad neoplásica⁵⁻⁷. Por ello, es importante conocer los MT y ajustar su uso donde se asegure una mayor especificidad y sensibilidad para minimizar falsos positivos o falsos negativos^{3,7,8}, dado que una prescripción inadecuada de MT podría desencadenar la realización de pruebas potencialmente dañinas para el paciente para confirmar el resultado obtenido.

Según el *European Group on Tumor Markers* (EGTM) y otros organismos, como la *National Academy of Clinical Biochemistry* o la *American Society of Clinical Oncology*, los MT, a excepción de la AFP y el PSA, solo tienen una utilidad clara para el seguimiento de la enfermedad, la monitorización de tratamientos y la identificación de recidivas^{3,6,7,9}.

En este contexto, se decidió una estrategia de intervención para mejorar la adecuación y el uso seguro de los MT^{4,5,7-10}, a raíz de 2 acontecimientos adversos en el hospital (perforación intestinal tras colonoscopia y hemorragia anormal en biopsia hepática) al realizar pruebas complementarias para confirmar el resultado positivo del MT, constatándose posteriormente que no había indicación de MT ni enfermedad tumoral².

Así, el objetivo de este estudio es analizar el impacto de la intervención, así como evaluar la adecuación y la reducción de peticiones de MT.

Material y métodos

Estudio de cohortes prospectivo, pre-postintervención, en el área de influencia del Hospital Serranía. Como fuentes de datos se usaron los sistemas de información del Laboratorio Clínico y de Anatomía Patológica. Se analizaron, desde enero de 2010 a diciembre de 2014, las peticiones analíticas de los 4 MT más habituales y solicitados, incluidos en la cartera de servicios: antígeno carcinoembrionario (CEA), CA15.3, CA19.9 y CA125. Se excluyeron las peticiones de consultas oncológicas (por considerarlas adecuadas) y del Laboratorio (por ser controles de calidad).

El período preintervención fue 2010, la intervención, durante enero-mayo 2011, y el período postintervención, hasta diciembre de 2014.

La intervención consistió en formación y protocolización. El protocolo lo elaboró un grupo de trabajo multidisciplinar, según las recomendaciones del EGTM y otras sociedades científicas (los MT incluidos en el estudio deberían ser utilizados solo para la monitorización de tratamientos, el seguimiento de la enfermedad y la identificación de recidivas). La implementación del protocolo se acompañó de actividades formativas hacia profesionales sanitarios de Atención Primaria y Hospitalaria sobre el uso de los MT, significación clínica y limitaciones. Desde el Laboratorio se controló el cumplimiento del protocolo, rechazándose la petición al no constatar existencia de enfermedad neoplásica previa (peticiones calificadas como «no procede») e informando del motivo. Este protocolo se ha mantenido en el tiempo.

Los test de MT se realizaron en un analizador Centauro® Xp Siemens, mediante quimioluminiscencia, no variando el equipo ni la técnica durante el estudio. Para cada MT, los resultados se clasificaron según el valor de referencia del fabricante, valor sérico por encima del cual se consideró resultado positivo.

Se investigó si había estudios anatomopatológicos (biopsias) y el resultado obtenido.

El análisis de los datos se realizó mediante estudio descriptivo de las variables de la población de estudio, aplicándose contraste de hipótesis para el análisis de la adecuación de las pruebas de 2014 respecto a las de 2011 (chi-cuadrado).

Resultados

En total, durante el período 2010-2014 se analizaron 5.189 peticiones analíticas, 9.289 MT. Su distribución fue CEA y CA19.9 con un 45,40 y 27,79%, respectivamente, seguidos por CA125 (16,10%) y CA15.3 (10,71%).

De 2010 a 2014, el número total de peticiones descendió un 50,81%, de 1.667 a 820 peticiones anuales, reduciéndose el número de test de 3.112 a 1.331. Esto ha supuesto un «dejar de hacer» del 57,23% de MT. Esta diferencia de porcentajes entre peticiones y test se explica al descender la media de test solicitados por petición (19,93%), pasando la mediana de 2 a 1 MT por petición.

La mayor reducción fue del CA19.9, con un 65,93%, seguido por CA15.3, CEA y CA125, con un 56,01, un 52,56 y un 41,61%, respectivamente (tabla 1). Considerando solo el coste de los reactivos, en el período estudiado ha supuesto un ahorro de 34.810 €.

Respecto a la adecuación al protocolo, el porcentaje de peticiones informadas como «no procede» fue decreciendo, desde el 68,97% correspondiente a junio-diciembre de 2011 hasta el 49,26% en 2012 (fundamentalmente por la reducción de CA125 y CA19.9), 22,26% en 2013 y 22,09% en 2014 (tabla 2). Las diferencias encontradas fueron significativas.

Respecto al número de MT cuyos valores séricos dieron positivo (principalmente CA15.3 y CA19.9), pasó del 14,3% en 2010 al 10,6% en 2011, manteniéndose estable hasta 2014, con un 10,84%.

El análisis de las solicitudes de biopsias de pacientes con MT positivos mostró una variación importante, desde un 21,6% de biopsias positivas en 2010 a un 40,6% en 2011, porcentaje constante hasta 2014 (42,9%).

Tabla 1
Número de peticiones totales y por tipo de marcador tumoral y porcentajes de variación interanual y global

Período	Total		CEA		CA15.3		CA125		CA19.9	
	n	% Var.	n	% Var.	n	% Var.	n	% Var.	n	% Var.
2010	1.667		1.423		286		449		954	
2011	1.210	-27,41	994	-30,15	237	-17,13	413	-8,02	659	-30,92
2012	718	-40,66	566	-43,06	134	-43,46	203	-50,85	313	-52,50
2013	774	7,80	599	5,83	169	26,12	214	5,42	325	3,83
2014	820	5,94	626	4,51	167	-1,18	213	-0,47	325	0,00
2010-2014		-50,81		-56,01		-41,61		-52,56		-65,93

Tabla 2

Porcentaje anual de peticiones totales calificadas como «procede» y por tipo de marcador tumoral

Año	Total	CEA	CA15.3	CA19.9	CA125
2011	31,03	34,35	34,95	28,82	23,99
2012	50,74	52,10	63,43	47,28	43,84
2013	77,74	80,47	76,92	77,85	70,56
2014	77,91	80,03	80,24	76,62	71,83

La revisión anatomopatológica de los 708 pacientes correspondientes a 2012, 2013 y 2014, respectivamente, con peticiones calificadas como «no procede», mostró que en ningún caso había resultado positiva.

Discusión

Las actividades de formación e implementación del protocolo han mejorado la concienciación de los profesionales sobre el uso adecuado de los MT, para que el riesgo asumible inherente a una exploración o prueba diagnóstica esté debidamente justificado⁵⁻⁷. Las peticiones se han dirigido hacia una aplicación más segura y eficaz en la práctica diaria^{1,2}, incrementando su rendimiento y eficiencia^{5,8,9}. Además, ha mejorado la certidumbre de los profesionales en la solicitud de MT, minimizándose para los pacientes los riesgos tanto físicos (por ampliación de pruebas)² como psicológicos (ansiedad producida al comunicar un resultado positivo)¹⁰.

La creencia de los profesionales sobre el uso de MT como cribado, observada durante la formación, favoreció el elevado uso y bajo rendimiento de estas pruebas durante los años previos a la intervención^{3,5}. Sin embargo, la formación y la protocolización han conseguido revertir la tendencia, favoreciendo la seguridad del paciente^{1-4,9}. Este esfuerzo de concreción y ajuste fue mayoritariamente en Atención Primaria, donde se abordó más profundamente la formación sobre MT. En los primeros meses de la intervención ya se observó su impacto en el descenso de peticiones. Este se ha visto acompañado por el incremento de pruebas ajustadas al protocolo, interpretándose como adhesión de los profesionales al mismo y mayor concienciación sobre la utilidad clínica de los MT^{1,7}. No obstante, cabe reflexionar sobre la estabilización (2013, 2014) de las peticiones calificadas como «procede». Podría deberse a la continua y elevada rotación de médicos en las unidades, por lo que es necesario seguir difundiendo el protocolo y continuar formando. El objetivo óptimo sería la confluencia del número de peticiones y pruebas procedentes. También ha disminuido el número de estudios anatomopatológicos, traducándose en un incremento de su rendimiento.

Una de las preocupaciones al abordar este proyecto era el seguimiento de los pacientes cuyas peticiones eran rechazadas, de ahí la revisión anatomopatológica, comprobándose que en ningún paciente a los que se les hizo biopsia el resultado fue positivo. Así, cabe reseñar que el número de tumores inscritos en el registro de tumores del hospital no sufrió variaciones.

Esto confirma que los MT tienen su utilidad e importancia dependiendo de las circunstancias del paciente y de la enfermedad^{2,9}, pero un uso ajustado al protocolo ofrece al clínico un dato inestimable al monitorizar tratamientos y seguimientos de la enfermedad, especialmente en recidivas, minimizando la confusión sobre si el resultado positivo pudiera deberse a otras afecciones o a la variabilidad biológica del paciente, en lugar de a la enfermedad neoplásica^{3,4,8,9}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pérez Boillos MJ, Iruretagoyena Sánchez ML, González-Llinares R, Cantero González D, Alcalde Bezhold G, Manzano Ramírez A, et al. Desarrollo y evaluación de herramientas para la seguridad del paciente que puedan ser incorporadas en la gestión de procesos asistenciales. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco; 2008. Informe n.º: Osteba D-08-03 [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: https://apps.euskadi.eus/contenidos/informacion/2008_osteba_publicacion/es_def/adjuntos/D.08.03_herra_seguri.pdf
2. Merida FJ. Clinical Practice 399/Safe use of tumor markers [internet]. PaSQ. European Union Network for Patient Safety and Auality of Care. 2012. c2012 [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.pasq.eu/Wiki/GPDisplayPracticeDetails.aspx?prid=399>
3. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. Clin Chem. 2002;48:1151-9.
4. Duffy MJ, McGing P. Guidelines for the use of tumour markers. Association of Clinical Biochemists in Ireland. October 2010 [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.acbi.ie/Downloads/Guideline-tumour-markers-4th.pdf>
5. Henry NL, Hayes DF. Uses and abuses of tumor markers in the diagnosis, monitoring and treatment of primary and metastatic breast cancer. Oncologist. 2006;11:541-52.
6. Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: A review focusing on common solid cancers. Med Princ Pract. 2013;22:4-11.
7. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: How to order and interpret them BMJ [Internet]. 2009;339:b3527 [consultado 27 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b3527>
8. Kantrowitz M. False positives and false negatives in tumor marker blood tests [Internet]. 2009 [consultado 28 Abril 2015]. Disponible en: <http://www.kantrowitz.com/cancerpoints/tumormarkerfalsepositives.html>
9. European Group on Tumor Markers (EGTM) [Internet]. 2014. General information on tumor markers [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: http://www.egtm.eu/professionals/general.info_tumor_markers/
10. Wade J, Rosario DJ, Macefield RC, Avery KN, Salter CE, Goodwin ML, et al. Psychological impact of prostate biopsy: Physical symptoms, anxiety, and depression. J Clin Oncol. 2013;31:4235-41.

Anexo II b.

Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Plebani M.
Diferencias de género en el uso de marcadores tumorales. Rev Calid Asist.
2015 Sep 22. pii: S1134-282X(15)00107-4. doi: 10.1016/j.cali.2015.06.008



Revista de Calidad Asistencial

www.elsevier.es/calasis



ORIGINAL

Diferencias de género en el uso de marcadores tumorales

E.E. Moreno-Campoy^{a,b,*}, F.J. Mérida-De la Torre^c, F. Martos-Crespo^d y M. Plebani^e

^a Unidad de Farmacia, Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga, Málaga, España

^b Universidad de Málaga, Málaga, España

^c Laboratorio Clínico, Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga, Málaga, España

^d Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

^e Laboratorio de Medicina, Hospital de Padua, Padua, Italia

Recibido el 19 de mayo de 2015; aceptado el 23 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Marcador tumoral;
Uso;
Utilidad;
Género

Resumen

Introducción y objetivo: El género es uno de los factores que puede condicionar el uso de recursos sanitarios. El empleo de los marcadores tumorales está muy extendido por la importancia de estos en el seguimiento de la enfermedad oncológica. El objetivo es analizar la influencia del género en el uso de marcadores tumorales y comprobar si existen diferencias.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo longitudinal en el área de influencia del Hospital Universitario de Padua. Se hizo un seguimiento de 2 años. Se analizaron 23.059 peticiones analíticas de marcadores tumorales. Se realizó un análisis descriptivo y de frecuencias de las variables estudiadas. Los estadísticos empleados fueron Chi cuadrado, t de Student y U de Mann-Whitney.

Resultados: La media del número de peticiones solicitadas en mujeres (1,5) fue menor que en hombres (1,6). En los pacientes con enfermedad tumoral, el número de peticiones fue mayor que en aquellos sin afección tumoral. En el análisis por enfermedad y género la diferencia fue significativa. Respecto al número de marcadores tumorales por petición, la diferencia de las medias por género también fue significativa, 2,13 en hombres frente a 2,85 en mujeres. Estos resultados se mantuvieron al eliminar las peticiones con marcadores tumorales ligados a enfermedades relacionadas con el género.

Conclusiones: Existen diferencias en el uso de marcadores tumorales por género; el número de peticiones por paciente masculino era superior al femenino. Al contrario ocurre con el número de marcadores tumorales por petición, que es mayor en mujeres que en los hombres.

© 2015 SECA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eeva.moreno.sspa@juntadeandalucia.es (E.E. Moreno-Campoy).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cali.2015.06.008>

1134-282X/© 2015 SECA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Tumour markers;
Use;
Utility;
Gender

Gender differences in the use of tumour markers

Abstract

Introduction and objective: Gender is one of the factors that can influence the use of health resources. The use of tumour markers is widespread, due to the importance of these in monitoring cancer development. The aim of this study is to analyse the influence of gender on the use of tumour markers, and to investigate whether there are differences in their use.

Material and methods: A longitudinal, retrospective and descriptive study, with a 2-year follow-up, was conducted in the catchment area of the University Hospital of Padua. An analysis was performed on 23,059 analytical requests for tumour markers. A descriptive and frequency analysis was performed on all variables. The statistical analysis was performed using Chi squared, Student *t* and Mann-Whitney U to test for significance.

Results: The number of requests for women (1.5) was lower than men (1.6). In patients with tumour pathology, the number of requests was higher than in patients without tumour disease. In the analysis by disease and gender, the difference remained significant. As regards the number of tumour markers per request, the difference between genders was also significant: 2.13 in males versus 2.85 in women. Similar results were obtained when requests for tumour markers linked to gender-related diseases were eliminated.

Conclusions: There are differences in the use of tumour markers by gender with the number of requests for male patients being higher than for females. However, the number of tumour markers per request is greater in women than in men.

© 2015 SECA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los marcadores tumorales son moléculas producidas fundamentalmente por las células cancerosas. Sin embargo, también pueden producirse, aunque en menor concentración, por otras células del cuerpo como respuesta a enfermedades no malignas. Estas moléculas, cuya concentración sérica también depende de la variabilidad biológica del paciente, son detectables en diferentes fluidos biológicos y pueden dar información de interés clínico sobre la enfermedad neoplásica^{1,2}.

Han sido muchos los marcadores tumorales que en los últimos tiempos se han ido incorporando al panel de solicitudes desde que, en la década de 1960, se describió el antígeno carcinoembrionario y, posteriormente, en 1975, los antígenos carbohidratados CA125, CA15.3 y CA19.9².

En los últimos años, el uso de los marcadores tumorales se ha extendido enormemente, posiblemente por su facilidad de medida y bajo coste, a pesar de sus limitaciones. No existe evidencia clara de su utilidad en el diagnóstico de enfermedades por su falta de especificidad y sensibilidad, pudiendo dar lugar a falsos positivos y falsos negativos³⁻⁶. Sin embargo, sí parecen haber demostrado su utilidad en el seguimiento de la enfermedad en pacientes ya diagnosticados, en el establecimiento de la extensión tumoral antes del tratamiento, en el seguimiento de la respuesta a dicho tratamiento y en la estimación del pronóstico de la enfermedad^{2,7-11}. No obstante, cabe decir que los marcadores tumorales, considerados de forma aislada, no constituyen una herramienta para el diagnóstico primario de un tumor^{7,10-12}.

El uso de estos marcadores debe basarse en una clara y suficiente evidencia científica para establecer que los

beneficios para los pacientes sean mayores a los potenciales daños y para justificar su gasto^{10,11,13,14}.

El interés y el uso extendido de los marcadores tumorales en el manejo clínico de los pacientes con cáncer hace que, en ocasiones, se estén utilizando para indicaciones para las que no están reconocidos^{1,6,9}. Un uso fuera de las indicaciones puede originar un número excesivo de biopsias para confirmar el resultado del marcador tumoral, en su mayoría negativas, lo que, además de la sobrecarga asistencial y el coste que supone, puede generar una ansiedad injustificada en el paciente^{15,16}. Esto ha llevado a estimular el desarrollo de directrices por grupos nacionales e internacionales que se han adaptado al ámbito local para incluir recomendaciones sobre la utilidad de los marcadores según las circunstancias del paciente^{9-11,17,18}. En consecuencia, es necesario ajustarse a las indicaciones para las cuales los marcadores tumorales son útiles^{19,20}.

Por ello, muchas organizaciones y sociedades dan directrices sobre el uso de los marcadores tumorales. Algunas de ellas se han centrado en dar recomendaciones de la utilidad y aplicaciones de los marcadores tumorales en cánceres específicos, como la Sociedad Americana de Oncología Clínica, mientras que otros lo han hecho en una amplia gama de tipos de cáncer, como la Academia Nacional de Bioquímica Clínica y el Grupo Europeo de Marcadores Tumorales^{9,18,21,22}. Así, un uso adecuado, tal y como establecen estos organismos, contribuye a una mejor indicación de estas pruebas de laboratorio y de las biopsias que se deben realizar.

Si bien el uso adecuado de los recursos sanitarios es una preocupación en sí misma, el uso adecuado de las pruebas diagnósticas adopta un papel mayor sobre todo cuando

pueden generar acciones posteriores²³. Esta preocupación es aún más importante cuando se introduce la perspectiva de género, que desde hace unos años se ha incorporado a los estudios sobre adecuación de pruebas diagnósticas y utilización de recursos sanitarios. Con independencia de las enfermedades, son numerosos los estudios que señalan una diferencia en la dedicación de recursos sanitarios a la mujer frente al hombre a igualdad de determinadas afecciones. Este hecho se ha documentado tanto en la atención primaria como en la hospitalaria, y tanto en enfermedades físicas como en psiquiátricas²⁴⁻²⁶. Los factores que se han argumentado son numerosos, entre los que aparecen la diferencia de contacto de uno u otro género con los dispositivos sanitarios, la reticencia a expresar la enfermedad o un retraso en el diagnóstico de la misma^{25,26}.

El uso de los marcadores tumorales, exceptuando la utilización de aquellos que son específicos de tumores relacionados con el género, no debe ser ajeno a esta diferencia, pero dado el incremento de neoplasias en el género femenino queda por dilucidar si el uso de estas pruebas también se ve afectado por esta circunstancia.

Así, para poder poner en marcha estrategias de adecuación en el uso de los marcadores tumorales²⁷, antes es necesario hacer un análisis de la situación de partida de forma general y determinar si puede haber alguna diferencia en el uso de marcadores y solicitudes de peticiones dependiendo del género. Por ello, dentro del estudio de la enfermedad tumoral, donde el acceso a estas pruebas es fácil y donde la afección tumoral pasa a ser una de las preocupaciones de la población, se decidió analizar el uso de los marcadores tumorales en el área de influencia del Hospital de Padua de manera global y establecer si existen diferencias en el uso de los marcadores tumorales desde la perspectiva de género.

Material y métodos

Estudio descriptivo longitudinal retrospectivo, realizado en el área de influencia del Hospital Universitario de Padua. El hospital, en el noreste de Italia, atiende unas 1.600 camas y abarca prácticamente a toda la población de la provincia de Padua, ya que es también hospital de referencia de los hospitales del Véneto y otros laboratorios. Ofrece atención especializada en las áreas quirúrgicas y médicas, incluyendo trasplantes, Cardiología, Hepatología, Gastroenterología, Inmunología, Hematología, Pediatría, Ginecología, Oncología, Traumatología y Ortopedia. El Departamento de Medicina de Laboratorio del hospital incluye química clínica, hematología, coagulación, serología autoinmune e inmunología, las pruebas de urgencia y especialidades como la Biología Molecular, la Proteómica Clínica y la evaluación del recién nacido; además de atender las peticiones para los pacientes ingresados, da respuesta a las peticiones analíticas de cerca de 16.000 personas al mes a nivel de atención primaria.

El estudio se realizó para un seguimiento de 24 meses, desde julio de 2011 a junio de 2013.

La población objeto de estudio estaba formada por todas las peticiones analíticas que incluían la solicitud de alguno de los marcadores tumorales más comunes y frecuentes: alfa-fetoproteína, antígeno carcinoembrionario, antígeno

mucínico CA15.3, antígeno carbohidrato CA19.9, antígeno carbohidrato CA125, antígeno carbohidrato CA50, *human epididymis protein 4* (HE4, «proteína epididimal humana 4») y *prostate-specific antigen* (PSA, «antígeno prostático específico»). A excepción de los 2 últimos, que son marcadores ligados al género (HE4 en mujeres y PSA en hombres), el resto de los marcadores tienen diferentes indicaciones, a pesar de que se utilicen más para unas enfermedades que para otras.

La fuente de datos utilizada fue la procedente del sistema de información del laboratorio, completándose con información derivada de la historia clínica de los pacientes, identificando en la misma la existencia o no de enfermedad tumoral para la constatación de la adecuación o no de las pruebas a las recomendaciones. La ausencia de información en la historia clínica se consideró como ausencia de afección tumoral.

Para el análisis sobre la adecuación de las pruebas se consideraron las recomendaciones de uso de los diferentes organismos referentes: para el seguimiento de la enfermedad en pacientes ya diagnosticados, el establecimiento de la extensión tumoral antes del tratamiento, el seguimiento de la respuesta a dicho tratamiento y para la estimación del pronóstico de la enfermedad, a excepción del PSA, que se usa para el cribado. Por lo tanto, en el caso de que existiese enfermedad neoplásica previa, la petición se calificaba como «adecuada», y si no se constataba la existencia de afección neoplásica previa, la petición se calificaba como «no adecuada».

Con base en los resultados de los diferentes test de los marcadores tumorales y teniendo en cuenta la información facilitada por el fabricante y los valores límite fijados en el laboratorio y publicados en la página web del mismo, se realizó un trabajo de clasificación en resultados analíticos positivos y negativos, considerándose cualquier criterio que pudiera modificar dicha clasificación, tanto por parte de la prueba como del paciente en sí.

Se calculó el número de marcadores tumorales solicitados en cada petición analítica, determinando, igualmente, cuántos de ellos eran positivos y negativos.

Para el análisis desde la perspectiva de género se procedió al mismo análisis descrito anteriormente, diferenciándose para los 2 grupos según el género y suprimiendo todas las peticiones cuya solicitud solo incluía marcadores ligados al género (PSA y HE4).

Previamente al análisis realizado se tomaron las medidas necesarias para garantizar la anonimización de las bases de datos por un operador independiente, dejándose disponibles solo los campos con datos analíticos, demográficos y diagnósticos, haciendo imposible la identificación de pacientes.

El análisis de los datos se ha realizado utilizando el paquete informático OpenOffice y el paquete estadístico R. Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de las diferentes variables cuantitativas y un análisis de frecuencias en las variables cualitativas de la población de estudio, así como un estudio de frecuencias por marcador tumoral, por nivel de adecuación y por género. Para establecer la existencia de diferencias en el uso de los marcadores tumorales y en la adecuación de los mismos desde la perspectiva de género se emplearon los test de Chi cuadrado, t de Student y U de Mann-Whitney, dependiendo de la normalidad de la distribución de los datos.

Resultados

El número total de peticiones analizadas fue de 23.059, correspondientes a 14.728 pacientes, de los cuales el 60,2% eran de género masculino (14.262 peticiones analíticas). La edad de los pacientes muestra un rango amplio, abarcando desde unos meses hasta más de 100 años, aunque el 69,2% de las peticiones analíticas corresponde a pacientes mayores de 65 años. Respecto a la presencia de afección tumoral, se encontró que en el 39,9% de las peticiones se constataba que el paciente presentaba enfermedad oncológica.

La distribución de enfermedad tumoral por género, analizada de manera global, no muestra diferencias significativas. Dichas diferencias sí se encuentran cuando se suprimen las peticiones analíticas donde solo se solicitan marcadores tumorales ligados al género (PSA y HE4).

Se encontró una amplia variabilidad en cuanto al número de peticiones por paciente, llegando a solicitarse para un mismo enfermo hasta 33 peticiones analíticas durante el periodo de estudio. Sin embargo, en este análisis global, al 69,2% de los pacientes se les solicitó una única petición y al 19,4% de los pacientes 2 peticiones en los 2 años estudiados, siendo la media de 1,57, y la mediana, de 1. Diferenciando por género, los resultados del número de peticiones por paciente muestran una media de 1,50 en el caso de las mujeres y 1,62 en el caso de los hombres (tabla 1). Las diferencias encontradas fueron significativas (U de Mann-Whitney, $p < 0,000$). Si se hace este mismo análisis tras eliminar los marcadores ligados a enfermedad relacionada con el género (PSA y HE4), los resultados que se obtuvieron fueron una media de 1,46 peticiones en el caso de las mujeres y de 1,55 para los hombres (tabla 1), siendo las diferencias encontradas también significativas (t de Student, $p < 0,000$).

Cuando se hizo el abordaje desde la perspectiva de la adecuación de las pruebas a las recomendaciones de los diferentes organismos se observó que, en la población global, el 66,2% de los pacientes a los que se les solicitó marcadores tumorales no presentaban enfermedad tumoral. El número de peticiones solicitadas para estos pacientes ascendía a 13.863, lo que suponía el 60,1% de las mismas. La media del número de peticiones por pacientes en este grupo era menor, 1,44 por paciente en el grupo sin enfermedad oncológica, frente a 1,80 en pacientes con afección tumoral (U de Mann-Whitney, $p < 0,000$). Estas diferencias significativas se mantuvieron cuando se realizó el mismo análisis suprimiendo las peticiones con los marcadores PSA y HE4 (t de Student, $p < 0,000$).

Si se diferencian por género, la distribución es similar, aunque las medias tanto en pacientes con enfermedad tumoral como sin ella son más elevadas en el género masculino (tabla 2). Las diferencias encontradas fueron significativas (U de Mann-Whitney, $p < 0,000$) y la mediana era igual a 1 en todos los casos.

El siguiente nivel de análisis se realizó sobre el número de marcadores tumorales solicitados por cada petición analítica, resultando este muy variable. Teniendo en cuenta el global de las peticiones analíticas, el análisis mostró que el 50,0% de estas incluían un solo marcador, aunque la media era de 2,12. El 44,0% correspondían a alfa-fetoproteína y PSA.

Tabla 1 Número de peticiones por paciente de la población total y diferenciada por género

Número de peticiones	Población global			Población género masculino			Población género femenino		
	Totales n (%)	Excluidas PSA + HE4 n (%)	Totales n (%)	Totales n (%)	Excluidas PSA + HE4 n (%)	Totales n (%)	Totales n (%)	Excluidas PSA + HE4 n (%)	Totales n (%)
1	10.201 (69,2)	8.519 (73,2)	6.054 (68,2)	4.099 (74,2)	4.354 (72,4)	4.147 (70,8)	4.147 (70,8)	4.354 (72,4)	4.147 (70,8)
2	2.867 (19,4)	1.954 (16,8)	1.697 (19,1)	932 (16,8)	1.003 (16,6)	1.170 (19,9)	1.170 (19,9)	1.003 (16,6)	1.170 (19,9)
3	904 (6,1)	598 (5,1)	604 (6,8)	272 (4,9)	323 (5,3)	300 (5,1)	300 (5,1)	323 (5,3)	300 (5,1)
4	331 (2,2)	222 (1,9)	233 (2,6)	87 (1,5)	130 (2,3)	98 (1,6)	98 (1,6)	130 (2,1)	98 (1,6)
>4	425 (2,8)	331 (2,8)	286 (3,2)	130 (2,3)	199 (3,3)	139 (2,3)	139 (2,3)	199 (3,3)	139 (2,3)
Media	1,57	1,51	1,62	1,47	1,55	1,50	1,50	1,55	1,50
Mediana	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Tabla 2 Número de peticiones en función de la presencia de enfermedad tumoral y diferenciadas por género

Género	Presencia de enfermedad tumoral	Peticiones totales			Excluidas peticiones con PSA + HE4		
		Peticiones	Porcentaje	Media	Peticiones	Porcentaje	Media
Masculino	Sí	3.049	34,4	1,87	2.635	43,0	1,75
	No	5.807	65,5	1,46	3.492	56,9	1,40
Femenino	Sí	1.998	34,1	1,70	1.920	34,9	1,65
	No	3.852	65,8	1,40	3.573	65,0	1,36

Tabla 3 Distribución global de las pruebas por petición y diferenciadas por género

Pruebas por petición	Peticiones totales		Peticiones género masculino		Peticiones género femenino	
	n	%	n	%	n	%
1	11.549	50,0	8.699	60,9	2.850	32,4
2	2.913	12,6	1.134	7,9	1.779	20,2
3	2.468	10,7	1.458	10,2	1.009	11,4
4	1.954	8,4	1.028	7,2	926	10,5
5	2.411	10,4	926	6,4	1.485	16,8
6	1.613	7,0	871	6,1	742	8,4
7	151	0,6	146	1,0	5	0,0

Al realizar la diferenciación por género se ponía de manifiesto que este 50,0% de peticiones con un solo marcador se distribuía en un 60,9% para el género masculino frente a un 32,4% para el grupo de mujeres (tabla 3), siendo la media de marcadores tumorales por petición en el grupo de hombres de 2,13 frente a 2,85 en el grupo de género femenino (U de Mann-Whitney, $p < 0,000$).

Cuando se eliminan las peticiones analíticas que solo incluyen los marcadores tumorales relacionados con el género (PSA y HE4), el porcentaje de peticiones con un solo test por petición disminuía al 38,3% (tabla 4), incrementándose así las medias del número de marcadores tumorales por petición, siendo en el caso de las mujeres de 2,93 frente a 2,69 marcadores por petición en el grupo de hombres (U de Mann-Whitney, $p < 0,000$). Las diferencias que se encontraron entre la media de marcadores tumorales solicitados tanto en el grupo de hombres como en el de

mujeres resultó significativa. E, igualmente, dicha diferencia significativa se mantuvo al excluir las peticiones con los marcadores PSA y HE4.

Respecto a la solicitud por tipo de marcador, destacó la alfa-fetoproteína con 13.261 solicitudes, seguida por el antígeno carcinoembrionario (10.902) y el CA19.9 (10.235), distribución que se mantenía en las mujeres, no así en el género masculino, al estar presente el PSA (tabla 5).

Discusión

La enfermedad tumoral es uno de los procesos patológicos que mayor alarma provoca en la población y, por tanto, donde las campañas de prevención y control de la enfermedad tienen una importante cabida. No obstante, este grupo de dolencias parece que no están sujetas a la

Tabla 4 Distribución global y diferenciada por género de las pruebas por petición, excluyendo las peticiones con marcadores para enfermedades ligadas al género

Pruebas por petición	Peticiones totales		Peticiones género masculino		Peticiones género femenino	
	n	%	n	%	n	%
1	6.742	38,3	3.926	41,4	2.816	34,7
2	2.247	12,7	1.133	11,9	1.114	13,7
3	2.465	14,0	1.459	15,3	1.006	12,4
4	1.951	11,1	1.025	10,8	926	11,4
5	2.410	13,7	925	9,7	1.485	18,3
6	1.609	9,1	867	9,1	742	9,1
7	151	0,8	146	1,5	5	0,0

Tabla 5 Distribución de peticiones y porcentaje de resultados positivos de los diferentes marcadores en global y diferenciados por género

	Peticiones totales		Peticiones género masculino		Peticiones género femenino	
	n	% positivo	n	% positivo	n	% positivo
AFP	13.261	14,7	7.597	16,9	5.664	11,8
PSA	6.867	20,9	6.866	20,9	NP	NP
CA125	6.371	36,8	1.975	39,8	4.396	35,5
CA15.3	5.292	19,2	2.018	16,9	3.274	20,6
CA19.9	10.235	22,0	5.414	23,6	4.821	20,2
CA50	1.583	20,8	809	21,7	774	19,9
CEA	10.902	23,0	5.655	21,8	5.247	24,4
HE4	874	15,3	NP	NP	874	15,3

NP: no procede.

influencia del género en cuanto a la necesidad de recursos se refiere, aunque haya enfermedades oncológicas específicas ligadas al mismo. Sin embargo, podrían aparecer también diferentes determinantes que podrían influir en el uso de los recursos que se dedican a su diagnóstico y seguimiento, al igual que se han descrito en otras dolencias²⁴⁻²⁶. El objetivo del presente trabajo, además de la realización de un análisis global de los marcadores tumorales, era poner de manifiesto si había diferencias de género en el uso de estas pruebas diagnósticas inmunoquímicas para el estudio y diagnóstico de la enfermedad tumoral, y así ha sido.

A nivel global, en la primera aproximación realizada se comprobó que la distribución de enfermedad tumoral entre los pacientes estudiados globalmente desde la perspectiva de género mostró que no había diferencias entre hombres y mujeres respecto a la presencia de afección tumoral en las muestras estudiadas. Sin embargo, al eliminar de la ecuación un posible factor confusor, es decir, al excluir del análisis las peticiones correspondientes a los pacientes que solo fueron estudiados para marcadores específicos de enfermedad tumoral ligada al sexo, los comportamientos de ambas poblaciones se muestran distintos y se observa que sí existen diferencias estadísticamente significativas, entre géneros, como ocurre con la prevalencia de otras dolencias^{28,29}. Este hallazgo posterior se podría explicar por el solapamiento que aparece de grupos de enfermedad en la población global, mientras que cuando se suprimen los casos donde aparecen los marcadores tumorales de afección ligada al género se constata que el porcentaje de hombres afectados de enfermedad tumoral estudiados es mayor que el de mujeres²⁸. Sin embargo, esto no explica el mayor uso de recursos por paciente en este grupo, como es el número de peticiones por paciente en el mismo período estudiado, teniendo en cuenta que para que haya una petición analítica debe haber un acto médico previo. Este dato resultaba muy interesante, ya que podría informar sobre el contacto que los pacientes tienen con su médico para el diagnóstico o control de su enfermedad²⁹. Al igual que en otros estudios, con el uso de recursos, se pudo constatar que el número de peticiones por paciente masculino era superior al de los femeninos, tanto si había enfermedad tumoral como si no la había²⁸⁻³⁰. Con el objeto de eliminar el sesgo que producirían las peticiones con marcadores específicos, tras realizar el mismo análisis excluida esta variable se pudo comprobar que este

comportamiento era similar y que la diferencia se mantenía estadísticamente significativa.

Otro dato relevante fue el número de marcadores solicitados por petición, donde se muestra que aunque a las mujeres se les solicitaban menos peticiones analíticas, el número de marcadores por petición es mayor en este grupo frente al de los hombres. Estos resultados se mantienen cuando se suprimieron las peticiones con marcadores ligados al sexo, como PSA y HE4.

Profundizando un poco más, hay que destacar que la incidencia de cáncer es diferente y, como ya ha sido publicado por la Sociedad Española de Oncología Médica³¹, hay tumores específicos de cada género. Así, la incidencia de casos por 100.000 habitantes de cáncer en hombres es de 309,9 frente a los 187 en el caso de las mujeres; esto es para todos los cánceres, excluyendo los de piel no melanoma. Cuando se entra en detalle en los grandes grupos se observa cómo la incidencia de cáncer colorrectal en hombres es de 39,7 frente a los 22,9 casos por 100.000 habitantes en el caso de las mujeres. Para el cáncer de pulmón se obtiene una incidencia en hombres de 53,3 casos frente a los 7,7 de las mujeres. Esto podría explicar el menor porcentaje de mujeres con enfermedad oncológica, como se ha puesto de manifiesto en este estudio. No obstante, cuando se han analizado los recursos en forma de peticiones analíticas de marcadores tumorales sexológicos, aunque el número de pruebas marcadas por petición es superior en el grupo femenino, se le prescriben menos peticiones analíticas, lo que podría asociarse a un menor número de consultas médicas, punto que difiere de los resultados de otros estudios^{29,32,33}. Con independencia de los marcadores estudiados, dichas diferencias se mantienen para el análisis global y cuando se suprimen los marcadores específicos PSA y HE4.

Con este estudio, los autores no encuentran una razón que explique la diferencia en el número de peticiones respecto al género masculino, ya que, como se ha comentado y se demuestra en diferentes estudios, la frecuentación de la mujer al médico es mayor^{29,32,33}. Al igual que otros estudios de diferencia de género, por ejemplo en el campo coronario^{25,34}, el objeto de este estudio es analizar si existen diferencias significativas en la aplicación de recursos, en este caso pruebas diagnósticas, como así se ha puesto de manifiesto. En estos estudios se ha constatado que a igualdad de diagnóstico, las mujeres reciben menos recursos

terapéuticos y de diagnóstico que los hombres. No obstante, quedan por dilucidar las causas de estas diferencias, lo que requiere un enfoque mucho más profundo y desde otra óptica. Igualmente queda pendiente la identificación de las causas por las que el número de pruebas prescritas por petición en el grupo de mujeres es mayor cuando se compara al de los pacientes masculinos, aunque sí se ha constatado un tratamiento diferencial con base en el género.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos. Marcadores tumorales. [actualizado 7 Dic 2011; consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/deteccion-diagnostico/marcadores-de-tumores>
2. Filella X, Molina R, Ballesta AM. Marcadores biológicos de cáncer. JANO. 2003;1500:86–92.
3. Vaidyanathan K, Vasudevan DM. Organ specific tumor markers: What's new? Indian J Clin Biochem. 2012;27:110–20.
4. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. Indian J Med Paediatr Oncol. 2009;30:1–8.
5. Kantrowitz M. False positives and false negatives in tumor marker blood tests; 2005-2009. Cancerpoint.com [Internet] [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.kantrowitz.com/cancerpoints/tumormarkerfalsepositives.html>
6. Henry NL, Hayes DF. Uses and abuses of tumor markers in the diagnosis, monitoring and treatment of primary and metastatic breast cancer. Oncologist. 2006;11:541–52.
7. Martín A, Alonso L, Ordiz I, Vázquez J, Vizoso F. Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos. Aten Primaria. 2003;32:227–39.
8. McShane LM, Hayes DF. Publication of tumor marker research results: The necessity for complete and transparent reporting. J Clin Oncol. 2012;30:4223–32.
9. EGTm. General information on tumor markers [Internet]. European Group on Tumor Markers; 2014 [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: http://www.egt-m.eu/professionals/general_info_tumor_markers/
10. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. Clin Chem. 2002;48:1151–9.
11. Duffy MJ, McGing P. Guidelines for the use of tumour markers. ACBI Association of Clinical Biochemists in Ireland. 4th ed. October 2010 [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.acbi.ie/Article.asp?plD=231>
12. Chan DW, Schwartz MK. Tumor markers: Introduction and general principles. En: Diamandis EP, editor. Tumor markers: Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. Washington, D. C.: AACCC Press; 2003. p. 9–17.
13. García P, Manrique M. Estrategias de reforma de los sistemas sanitarios en la UEM. Boletín Económico del Banco de España. 2012;67–80.
14. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: How to order and interpret them. BMJ. 2009;339:b3527.
15. Wade J, Rosario DJ, Macefield RC, Avery KN, Salter CE, Goodwin ML, et al. Psychological impact of prostate biopsy: Physical symptoms, anxiety, and depression. J Clin Oncol. 2013;31:4235–41.
16. Fowler FJ, Barry MJ, Walker-Corkery B, Caubet JF, Bates DW, Lee JM, et al. The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. J Gen Intern Med. 2006;21:715–21.
17. Sturgeon CM. Tumor markers in the laboratory: Closing the guideline-practice gap. Clin Biochem. 2001;34:353–9.
18. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Practice guidelines [Internet] [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.institute-for-quality.org/practice-guidelines>
19. Bast RC Jr, Radvin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2001;19:1865–78.
20. García LM, Merinero MD, Herrera M, Argüelles M, Ojeda F, López A. Cáncer de mama: utilidad pronóstica de los nuevos marcadores tumorales. Rev Senol Patol Mamar. 2003;16:58–65.
21. Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Wittliff JL. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. En: Diamandis EP, editor. Tumor markers: Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. Washington, D. C.: AACCC Press; 2003. p. 33–63.
22. Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, Ch'ng SL, Hammond E, Hayes DF, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: Quality requirements. Clin Chem. 2008;54:e1–10.
23. Mérida FJ. Safe use of tumor markers. Clinical practice 399. PaSQ. European Union Network for Patient Safety and Quality of Care [Internet]; 2012 [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.pasq.eu/Wiki/GPDisplayPracticeDetails.aspx?prid=399>
24. Aldasoro E, Calvo M, Esnaola S, Hurtado de Saracho I, Alonso E, Audicana C, et al. Diferencias de género en el tratamiento de revascularización precoz del infarto agudo de miocardio. Med Clin (Barc). 2007;128:81–5.
25. Mariani J, Antonietti L, Tajer CD, de Abreu M, Charask A, Silberstein M, et al. Diferencias de género en el tratamiento de síndromes coronarios agudos: resultados del registro Epi-Cardio. Rev Argent Cardiol. 2013;81:307–15.
26. Karanti A, Bobeck C, Osterman M, Kardell M, Tidemalm D, Runeson B, et al. Gender differences in the treatment of patients with bipolar disorder: A study of 7354 patients. J Affect Disord. 2015;174:303–9.
27. Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): Explanation and elaboration. BMC Med. 2012;10:51.
28. Ruiz Cantero MT. Sesgos de género en la atención sanitaria. Escuela Andaluza de Salud Pública, Consejería de Salud; 2009 [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.easp.es/project/sesgos-de-genero-en-la-atencion-sanitaria-serie-nueva-salud-publica/>
29. Sánchez JJ, García LI, Mayoral JM. Encuesta de salud 2011-2012. Encuesta de adultos. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales; 2013 [actualizado 14 Jul 2014; consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/export/sites/cs salud/galerias/documentos/c_3_c_1_vida_sana/EAS.2011.2012.Adultos.pdf
30. García MM, Delgado AM, Mateo I, Maroto G, Bolívar J. El género como determinante de desigualdades en salud y en la utilización de servicios sanitarios en Andalucía. Primer Informe sobre Desigualdades y Salud en Andalucía (INDESAN). Asociación para la defensa de la sanidad pública de Andalucía; 2008 [consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.nodo50.org/fadsp/pdf/INDESAN.1.pdf>
31. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. El cáncer en España 2013. [actualizado 2013; consultado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104018-el-cancer-en-espana-2013>

32. Rosa-Jiménez F, Montijano Cabrera AM, Ilia Herráiz Montalvo C, Zambrana García JL. ¿Solicitan las mujeres más consultas al área médica que los hombres? *An Med Interna*. 2005;22:515–9.
33. Urbanos R. Determinantes de salud y utilización de servicios sanitarios: un análisis de desigualdad desde la perspectiva de género. *Presupuesto y Gasto Público* 64/2011. Instituto de Estudios Fiscales; 2011. p. 117-30 [consultado 28 Abr 2015].
34. Disponible en: http://www.ief.es/documentos/recursos/publicaciones/revistas/presu_gasto_publico/64_Urbanos.pdf
Calvo-Embuena R, González-Monte C, Latour-Pérez J, Benítez-Parejo J, Lacueva-Moya V, Broch-Porcar MJ, et al. Desigualdad de esfuerzo terapéutico en mujeres con infarto agudo de miocardio: 10 años después. *Med Intensiva*. 2008;32:329–36.

Anexo II c.

Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Plebani M. Decreasing risk in use of tumor marker for patient safety. 4th World Congress of Clinical Safety (4WCCS). International Association of Risk Management in Medicine (IARMM) Sep 2015 (Anexo IIc).

(NA169)

Afternoon 2 September 2015, Foyer

Decreasing risk in use of tumor marker for patient safetyE.Eva Moreno-Campoy^{1,2}, Francisco J. Mérida-De la Torre³, Francisco Martos-Crespo⁴, Mario Plebani⁵.¹Unidad de Farmacia. Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga.Spain²Universidad de Málaga Spain³Laboratorio Clínico. Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga. Spain⁴Universidad de Málaga. Facultad de Medicina. Departamento de Farmacología. Spain⁵Laboratorio de Medicina. Hospital de Padua. Italia.**ABSTRACT:**

Background and objective: Patient Safety includes identifying critical points and develop strategies to improve preventive procedures. Tumor markers (TM) is currently available in clinical practice. Its use is indicated for monitoring the cancer and treatment monitoring. Misuse causes unnecessary tests to confirm or reject positive results. The objective was to analyze the use and adaptation of MT to establish strategies to improve patient safety.

Method: Descriptive, longitudinal, retrospective and systematic study. Location: the area of influence of the Hospital of Padua. Study period: July-2011 to June-2013. Population: 14,728 patients, 55385 MT: AFP, CEA, CA15.3, CA19.9, CA125, CA50 and HE4. The requests are classed into two groups according to its adaptation to the use recommendations of international organizations (EGTM, ASCO, etc): monitoring MT and screening MT.

Data source: Laboratory Information System and audits of medical records. Software: Open Office and R.

Results: 43.66% of patients with MT request (monitoring) had tumor pathology. In 56.34% of patients they had no history of tumor pathology

The 94.84% of patients with screening MT request no history of tumor pathology. From 55385 MT requested, the 78.05% of them were negative. 42% of the MT with positive results were from patients without tumor pathology.

Conclusions: The study shows a high percentage of inappropriate use of MT. Improper use can cause unnecessary and harmful additional tests for the patient and anguish for suspected cancer (42% of MT positive from patients without tumor pathology). Appropriate use is recommended and safe for reducing risks in practice patient care.

KEYWORDS: Tumor Marker, Use, Utilization, Patient Safety, Risk

10.3 Anexo III. Manuscritos pendientes de aceptación

Anexo III a.

Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Efficiency improvements with the adequacy of tumour marker use. Acta Medica Mediterranea (Anexo IIIa).

Original article

Title: Efficiency improvements with the adequacy of tumour marker use.

E. Eva Moreno-Campoy^{1,2}, Francisco J. Mérida-De la Torre³, Francisco Martos-Crespo⁴, Mario Plebani⁵.

¹ Pharmacy Unit. Health Management Area Serranía de Málaga. Málaga. España

² University of Málaga. Málaga Spain

³ Clinical Laboratory. Health Management Area Serranía de Málaga. Málaga. Spain

⁴ University of Málaga. Faculty of Medicine. Pharmacology Department. Málaga. Spain.

⁵ Laboratory of Medicine. Padua Hospital. Padua. Italy.

Author for correspondence:

Elvira Eva Moreno Campoy

Pharmacy Unit. Health Management Area Serranía de Málaga.

Mobile: 677904018

Fax: 951065124

Carretera de El Burgo, km 1 29400 Ronda Málaga

eeva.moreno.sspa@juntadeandalucia.es

Conflicts of interest

The four authors declare that they have no conflicts of interest.



Title: Efficiency improvements with the adequacy of tumour marker use.

Introduction

The protocols, guidelines and recommendations seek to minimize variability in clinical practice, assuring quality of care. More recently they incorporate advancement and a drive towards safe practices, especially within a socio-economic context seeking benefits and requiring optimisation of resources (1).

Managers have adopted numerous strategies for reducing healthcare costs (1,2). However, the implementation of good clinical practice can generate better results for quality, safety and efficiency (3).

Although the Clinical Laboratory does not contribute significantly to the total healthcare cost, approximately 3%, it participates in more than 80% of decision-making regarding the development and treatment of patients (4).

Tumour markers (MT) have experienced a growing boom. Their usage, diversity, and diffusion have meant that they have become a routine test, but sometimes not a rigorous test, thus translating into an unsafe practice entailing an important number of unnecessary complementary tests (5-7). Several scientific societies advise that, except for two molecules, TMs perform better in disease follow-up and in monitoring treatments (8-11). However, reality shows that in a high percentage of cases these markers are used in screening tasks; a relevant aspect not just because of the cost of these unnecessary tests, but because of the prescription of complementary tests to confirm or refute a positive result (3). This result alone does not signify much, as it can also appear in healthy patients and in non-neoplastic diseases (10-12). These complementary tests are not harmless, and they can cause very important adverse events, in addition to the psychological impact on the patient of informing them of a positive TM result (13).

A programme for the adequate and appropriate usage of TMs has been developed in the last 5 years in the Health Area Serranía-Málaga. The objective is to evaluate the economic impact of the adequate usage of TMs, applying the protocol and its extrapolation, in potential savings, to Padua Hospital, where likewise inadequate use of TMs has been identified.

Material and Methods

A prospective, descriptive, pre-post intervention study has been carried out.

The sphere of the study was the Health Management Area Serranía de Málaga (Spain) and Padua University Hospital (Italy), during 2010–2015 (Spanish series) and 2011-2013 (Italian series). The Laboratory Information Systems and the electronic health records were used. Confidentiality was guaranteed by using data bases anonymized by operators external to the study.

The study population consisted of the analytical test requests for ordering TMs (CEA, CA15.3, CA19.9 and CA125). Analytical test requests proceeding from specialised consultations on neoplastic pathology (correct and adequate) were excluded. During the study, neither the team

nor the analytical technology varied. The adequacy and appropriateness of the requests were assessed according to recommendations from the European Group of Tumor Markers and the American Society of Clinical Oncology. In the Spanish series, the impact of implementing the protocol was assessed, in Relative Value Units (RVUs, a measurement for the standardisation of costs), and in economic terms (consumption of reagents, local cost of purchase). The anatomical pathological studies (biopsies) and their results were investigated. In the Italian series a situation analysis was carried out (level of adequacy of the TM according to recommendations) and extrapolation of the impact after application of the same criteria employed in the Spanish series. A comparison was made between the two series, applying hypothesis testing for analysis of adequacy in the Spanish series (chi-squared). The programs used were Open Office and R.

Results.

A total of 9,289 TMs were analysed in the Spanish Series. During the first year of implementation of the protocol, the number of TMs ordered and RVUs decreased by 30.15%. After 5 years they stopped doing 57.23% of TMs, decreasing 71240 RVUs, from 124,480 RVUs in 2010 to 53,240 RVUs in 2014 (50.81% of requests); thus increasing the adequacy of the requests by 31.30% (2011) to 80.03% (2014). The differences found were significant ($p < 0.000$). Anatomical pathological review of patients with inadequate requests showed that none had a positive result. Economically this meant a saving of 34,810.02€. From the Italian series 11,954 requests were analysed and 31,058 TMs (1,242,320 RVUs), with an adequacy of 40.34% (4,822 adequate, 41.46% the first year and 39.07% the second). No significant differences were found between the two series. Considering the first year, as in the Spanish series, they started from the hypothesis that if the same protocol was implemented in Padua Hospital the annual decrease in requests would be similar; in five years they would have stopped doing 32,867 TMs and 1,314,686,91 RVUs (Figure 1), hence creating a saving of 167,207.02€ (only reagents). CEA is the TM that would have produced the greatest saving (77,111.99€), the most expensive test, and they stopped doing 10,621; this was followed by CA19.9, with 10,126. These two TMs account for 63.12% of the stopped tests; the annual orders decreased from 16,258 to 9,304 (Table 1). Based on current patients, and considering that the tests that would have been stopped correspond to inadequate requests, at least 82.00% adequacy would have been reached.

Discussion.

In the Spanish series the application of the protocol has improved the adequacy of the tests, stopping and therefore not doing 57.23% of unnecessary TMs, thus decreasing the number of complementary tests done by Pathological Anatomy.

Although the percentage of inadequate tests rejected has decreased, remain at approximately 20%, probably due to the significant number of professionals changing jobs within the Area. This must continue to have an effect on the application of the protocol (5-7).

In the Italian series the results show a situation similar to the Spanish series from the outset, before applying the protocol. After carrying out an extrapolation, with identical criteria, it is confirmed that the impact of the measure would entail an important decrease in requests, RVUs, and cost; this result is in line with those found in the other series (4,14). The similar behaviour in TM usage in two very different environments, as are a rural-urban Healthcare Area and a general university hospital, prompted this extrapolation to be carried out. Implementing protocols and procedures for TM usage, in addition to decreasing variability, would be beneficial for this population; as it has been for the Spanish population, where it has increased efficiency and optimised resources (1,4,9,14). As it is an extrapolation it is not possible to establish the impact on the decrease in the number of anatomical pathological tests; although it is worth pointing out that in the Spanish series this impact was considerable, with consequent minimisation of patient risk. None of the patients who were refused TM investigations developed neoplastic disease. These results confirm that the implementation of a safe and adequate usage protocol for TMs is good practice (1,2,14). It improves safety, efficiency, and sustainability, and it strengthens the interpretive value of the TM signs and symptoms; this contributes to reducing the number of false positives, reducing the number of inadequate tests, and consequently to improving the quality of care.

TMs are habitual tests and not always well used. Their inadequate use entails an inefficient practice, which can unleash unnecessary complementary tests, not without risks, and a high cost for the system. A protocol for the safe and adequate usage of TMs has shown that it is useful as a strategy for quality and efficiency, with statistical significance, which can be implemented in other spheres of activity.

Bibliography

(1) Pérez MJ, Iruretagoyena ML, González-Llinares R, et al. Desarrollo y evaluación de herramientas para la seguridad del paciente que puedan ser incorporadas en la gestión de procesos asistenciales. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco; 2008. 101 p. Informe de Evaluación Osteba. Nº D-08-03; [consulted on 28-04-2015]. Available at:

https://apps.euskadi.eus/contenidos/informacion/2008_osteoba_publicacion/es_def/adjuntos/D_08_03_herra_seguri.pdf

(2) García P, Manrique M. Estrategias de reforma de los sistemas sanitarios en la UEM. Boletín Económico del Banco de España, Nov 2012; 87-80

(3) Merida FJ et al [internet]. Clinical Practice 399 / Safe use of tumor markers. PaSQ. European Union Network for Patient Safety and Quality of Care; [consulted on 28-04-2015]. Available at: <http://www.pasq.eu/Wiki/GPDisplayPracticeDetails.aspx?prid=399>.

(4) Rodríguez-Espinosa J. El laboratorio clínico: uso y abuso, modelos de gestión y gasto sanitario. Med Clin (Barc) 2005;125(16):622-5

(5) Henry NL, Hayes DF. Uses and Abuses of Tumor Markers in the Diagnosis, Monitoring and Treatment of Primary and Metastatic Breast Cancer. The Oncologist 2006;11:541–52.

(6) Duffy MJ . Tumor Markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. Med Princ Pract 2013;22:4–11.

(7) Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Clinical Review. Serum tumour markers: how to order and interpret them. BMJ [electronic publishing]. 2009 [consulted on 28-04-2015]. Available at: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b3527>.

(8) Sturgeon C. Practice Guidelines for Tumor Marker Use in the Clinic. Clin Chem. 2002; 48:1151–9.

(9) Duffy MJ, McGing P. Guidelines for the use of tumour markers. Association of Clinical Biochemists in Ireland. 2010. [consulted on 28-04-2015]. Available at: <http://www.acbi.ie/Downloads/Guideline-tumour-markets-4th.pdf>.

(10) EGTM. General information on tumor marker [Internet]. European Group on Tumor Markers; c2014; [consulted on 28-04-2015]. Available at: http://www.egtm.eu/professionals/general_info_tumor_markers/

(11) ASCO. Practice Guidelines [Internet]. American Society of Clinical Oncology; c2015 [consulted on 28-04-2015]. Available at: <http://www.instituteforquality.org/practice-guidelines>.

(12) Kantrowitz M. False Positives and False Negatives in Tumor Marker Blood Tests. [Internet]. 2009. [consulted on 28-04-2015]. Available at: <http://www.kantrowitz.com/cancerpoints/tumormarkerfalsepositives.html>.

(13) Wade J, Rosario DJ, Macefield RC, et al. Psychological Impact of Prostate Biopsy: Physical Symptoms, Anxiety, and Depression. J Clin Oncol 2013; 31:4235-41

(14) Mérida FJ, Moreno EE, Martos F. Impacto de la aplicación de un protocolo para el uso adecuado y seguro de marcadores tumorales. Med Clin (Barc). 2015. Doi:10.1016/j.medcli.2015.04.031

Table 1. Annual cost and savings generated (real and estimated) after implementing the protocol for tumour marker usage

	Real impact Spanish series				Estimated impact Italian series			
Period	Total cost	Cost saving ^a	RVU	RVU savings ^a	Cost	Cost savings ^a	RVU	RVU savings ^a
Year 1	17,171.43		124,480		82,714.29		650,360.00	
Year 2	12,517.89	4,653.54	92,120	32,360	61,209.63	21,504.66	481,276.80	169,083.20
Year 3	6,741.66	10,429.77	48,640	75,840	32,318.94	50,395.35	254,120.02	396,239.98
Year 4	7,216.14	9,955.29	52,280	72,200	34,742.35	47,971.94	273,174.40	377,185.60
Year 5	7,400.01	9,771.42	53,240	71,240	35,379.22	47,335.07	278,181.86	372,178.14
Total	51,047.13	34,810.02	370,760	251,640	246,364.43	167,207.02	1,937,113.09	1,314,686.91

^a The saving refers to the amount of money they have saved compared to if the protocol had not been implemented.

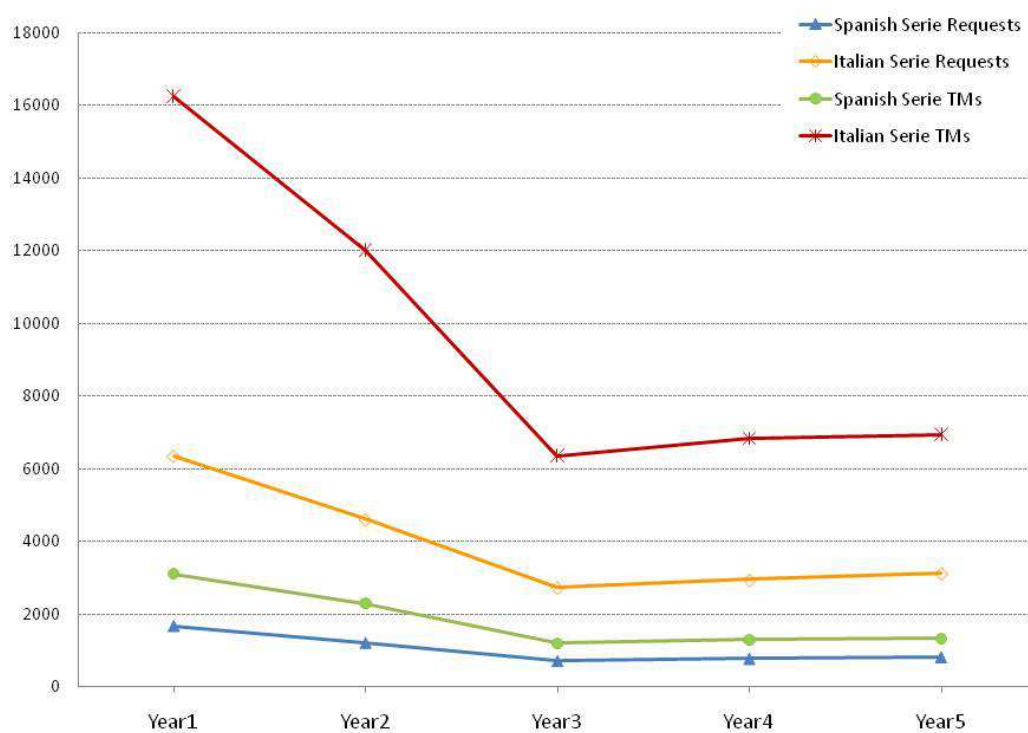


Figure legends:

Figure 1. Number of requests and tumor markers (real and estimated) after implementing the protocol.

Anexo III b.

Moreno-Campoy EE, Mérida-De la Torre FJ, Martos-Crespo F, Identifying risk in the use of tumor marker for improve patient safety. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine



Identifying risk in the use of tumor marker for improve patient safety

Journal:	<i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Moreno-Campoy, E.Eva; Health Management Area Serrania, Pharmacy; Universidad de Málaga, Mérida-De la Torre, Francisco; Health Management Area Serrania, Laboratory of Medicine Martos-Crespo, Francisco; University of Málaga. Málaga. Spain, Faculty of Medicine. Pharmacology Department. Plebani, Mario; Padua Hospital, Laboratory of Medicine
Section/Category:	General Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
Classifications:	10.143 Tumor marker < 10.100 Plasma proteins < 10 Proteins and Enzymes, 20.400 Cancer < 20 Pathologies, 70.200 Variability < 70 Reference Values, 80.107 Patient safety < 80.100 Evaluation/outcome < 80 Instruments/Systems/Evaluation/Outcome
Keywords:	Tumor Marker, Use, Utility, Patient Safety, Adequacy

SCHOLARONE™
Manuscripts

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Identifying risk in the use of tumor marker for improve patient safety

Introduction:

Patient Safety is one of the fundamental aims of health-care systems for continual improvement in quality of care and the promotion of clinical excellence¹⁻⁴. Many organisation, institutions and international scientific publications, as well as national health administrations, have shown a clear interest, and are stimulating appropriate practices, and improving safety and health-care^{3,5-9}.

Analysing the risks present in healthcare systems, it can be seen that there are diverse and heterogenous causes, which could be linked to procedures, the kind of work done, technology, or related professional issues^{7,9-12}.

For this reason, to implement safe practices and establish strategies for the improvement of Patient Safety, it is fundamental to carry out a risk analysis of the different processes, and the environment where the activities are carried out^{2,3,5,13}. The use of Tumor Markers (TM) must not be left outside this situation, especially when the decisions made by healthcare professionals and their consequences on the patient depend on the interpretation of these tests.^{5,9,14-17}.

The number of TMs and the understanding of them has evolved considerably since their discovery¹⁸⁻²¹; and currently they are a routine test, because of the widespread nature of their use, their ease of measurement and reasonable cost^{22,23}. However, this widespread use has meant that their request and interpretation are not always appropriate, leading on occasions to undesirable consequences for the patients^{20,24,25}.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

TMs are molecules with mixed characteristics, produced or induced by tumoral cells or non-tumoral cells, reflecting their growth or activity. They are liable to be used in early diagnosis, prognosis, detection of recurrences, or developmental checks to monitor the tumor^{15,26}. However, there are important drawbacks to their use. They are not specific for neoplasias; there are physiological and pathological situations that are not neoplastic which increase the concentrations of the tumoral markers^{15,26-28}; not all people with a specific cancer will have a raised concentration of the marker associated with that cancer; and specific TMs have not yet been identified for every kind of cancer²⁹.

TMs can be classified according to two criteria, the traditional, according to their origin, and the other, possibly more interesting, based on their clinical utility, sensitivity or specificity. From this last approach there are three groups of markers: those of high sensitivity and specificity, those of variable sensitivity and specificity, and those TMs with variable sensitivity and low specificity. It is in the second group that the majority of most frequently used markers are classified. They are TMs with low sensitivity and specificity in the initial phases; they differentiate themselves little from the serum concentrations present in healthy people or people with a benign disease; but in advances phases, the concentrations affirm that a malignant tumor is involved^{26,30}. This is their main limitation. For this reason, scientific organisations and societies, such as the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) or the European Group on Tumor Markers (EGTM) released recommendations on the usefulness and applications of TM³¹⁻³⁴. According to these guidelines, with the exception of some molecules, there is no clear evidence of TM usefulness in disease diagnosis. This is, viceversa, is in disease follow-up, in the establishment of the extent of the tumor before treatment, monitoring of treatment, and in the estimation of the prognosis of the disease^{19,22,30,31,35-37}.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Consequently, the indiscriminate use of TMs is not a safe practice^{5,25}. An inappropriately prescribed TM test could unleash other potentially harmful tests on the patient, in order to reject or corroborate the result obtained; also adding the psychological impact of a possible pathological diagnosis^{38,39}. Therefore, the use of TMs must be based on clear and sufficient scientific evidence, so as to establish that the benefits for patients are greater than the potential damage, and to justify the costs^{7,20,23,28,37}. That is to say, their usage should be adjusted according to their characteristics, utility, and limitations; rejecting them when there is not high specificity and sensitivity, so as to avoid both false positives and false negatives^{33,34,36,40}. Hence, to implement adequate and appropriate strategies so as to adapt the use of TM^{25,41,42}, it is necessary to evaluate the current situation. For this reason, it was decided to analyse the routine request of the most frequently used TMs included in the portfolio of services of the Department of Laboratory Medicine of the University Hospital of Padua, in a comprehensive manner, and establish if there are differences in the use of TM as a function of their utility.

Material and Methods

The study environment was the area of influence of University Padua Hospital. It covers a population of close to a million inhabitants, corresponding to the whole province, of which 210.000 correspond to the city of Padua. The hospital has around 1600 beds and offers specialised care in surgical and medical areas. It is a reference hospital for the hospitals of the Veneto Region and for other Institutions. The mean of the annual number of measurements and decisions made by the Medical Laboratory is



around 8.750.000, with 85% corresponding to routine tests. The services include clinical biochemistry, haematology, coagulation, serology, autoimmunity and immunology, and molecular biology. Moreover it attends all urgent activity and requests for patients admitted to Primary Care to the Emergency Department (around 16,000 patients per month).

The study was designed as descriptive, longitudinal, retrospective and systematic. The complete study period was two years, from July 2011 to June 2013.

Aim the study was the collection of analytical test requests for the following TMs: alpha fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), mucin antigen (CA15.3), carbohydrate antigen (CA19.9), carbohydrate antigen (CA125), carbohydrate antigen (CA50), HE4 (Human Epididymis Protein 4), and prostate-specific antigen (PSA). There were 23059 requests corresponding to 14728 patients, with a total of 55385 TMs ordered.

The source of the data was the Laboratory Information System (LIS). The information was completed with the extraction of data, under confidentiality criteria, of digitized clinical histories; these identified whether the patients had oncological pathology, and other concomitant pathologies, at the dates of the different analytical test requests. Lack of information on clinical history was taken to mean an absence of tumoral pathology.

Before the analysis, the necessary measures were taken to guarantee anonymity in the database, eliminating any data that might allow the patient to be identified.

During the study period no modification was made to either the equipment or to the techniques used in determining the serum values of the TMs ordered.

The results were classified into positive and negative, according to the thresholds identified by the laboratory, based -in part- on the information provided by the manufacturer; and were published on the laboratory website. Any criteria, either



regarding the test and or the patient, that could modify the distribution of the results was considered. For the HE4 marker, the hormonal state (menopause or not) of the patient was identified, a process that modifies the limit values.

The number of tests per request was calculated, and the number of requests with positive or negative results.

Requests were classified into two groups, as a function of the appropriateness and usefulness of the TMs ordered, according to usage recommendations from the difference benchmark societies and organisations. The first group (Group 1) was composed of the following markers: CEA, CA15.3, CA19.9, CA125, CA50 and HE4; assuming previous tumoral pathology as a requisite. That is to say, these are TMs with clear utility for disease follow-up, estimation of prognosis, establishment of the tumor extent, and treatment monitoring. In this group, if there was previous neoplastic pathology, the request was qualified as "adequate" or "inadequate". The second group (Group 2) was composed of markers used for screening (PSA and AFP). Later, to avoid confusion in the group comparison analysis, all request records were excluded if they contained only PSA and AFT orders, confirming their use as follow-up.

The calculations carried out for the total number of analytical requests were repeated for each of the differentiated groups.

For data analysis the IT package Open Office was used, as well as the statistical package called R. Descriptive analysis was done on the study population variables.

Two types of analysis were carried out on the adequacy of usage of the tests. The first was for Group 1, from a theoretical angle, to analyse whether the proportion of positive diagnoses differs significantly from the expected (100%); it applies significance tests to compare the proportion observed with the theoretical proportion, and uses an approximation by means of the normal law (Z statistic). The second analysis carried out

was the comparison of the groups so as to determine if there are significant differences in their use; for this one the 2 samples test was applied for equality of proportions without continuity correction.

To compare both groups regarding the number of requests per patient the chi-squared test was used, completing it with a theoretical focus, using significance tests to compare an observed proportion with a theoretical proportion and using the approximation by means of the normal law.

Results

Of the 55385 TM ordered in 23059 requests, the most frequently ordered was AFP (23.94%), followed by CEA (19.68%) and CA19.9 (18.48%) respectively (Table 1).

Of the 14728 patients studied, only 5080 showed tumor pathology in the first test ordered for the period studied (34.49%). All other patients had no oncology pathology antecedents on record (65.51%).

The 9196 requests (39.88%) out of a total of 23059 on 5080 patients with neoplastic diseases have been classified as adequate according to current guidelines.

Overall, the number of requests per patient was variable, with the mean being 1.57 ± 1.35 , range [1-33] and median 1, the mean increasing to 1.80 ± 1.68 in patients with neoplastic diseases, range [1-27]. The analysis by years 2011-2012 and 2012-2013 showed that the percentage of patients with three or more requests was 9.47% (mean 1.50 ± 1.23) and 8.70% (mean 1.44 ± 1.03) respectively. These percentages increased when considering only patients with tumoral pathology, 14.57% (mean 1.73 ± 1.60) during 2011-2012 and 12.00% (mean 1.58 ± 1.17) in 2012-2013. In both cases the median was 1.

With respect to the number of TM per request during 2011-2013, the analysis showed a mean of 2.4 ± 1.73 , with the median being 1, given that 50.08% of requests order a single marker. However, 26.58% of requests ordered 4 or more TM.

78.05% of requested TMs resulted as negative. Of the 11998 positive ones, only 6845 (12.36%) were related to patients with neoplastic diseases and 42% of the positive TMs were found in patients without any neoplastic disease.

For the comparative analysis were included 19501 requests (51809 TMs). The requests were classified according to the usefulness of the TMs: Group1 (disease follow-up) and Group2 (screening). The Group1 was composed of 45167 TMs corresponding to 12891 requests and the Group2 was composed of 6642 TMs corresponding to 6010 requests (Figure 1).

Within Group1, the two markers most often ordered were the CEA and the CA19.9, with 24.13% and 22.66% respectively (Table 2).

Within Group 1, the number of requests per patient showed variability [1-24], with the mean being 1.32 ± 0.82 , which increased to (1.43 ± 1.00 , [1-21]) in patients with tumoral pathology. The median was 1 in both cases.

Regarding the number of TM ordered per request, in this group dispersion was also found. With respect to the overall analysis, the mean and median were greater (3.5 ± 1.62 y 3 respectively) and the number of requests with just one marker decreased to 11.08%, although the number of requests with 4 o more TM increased (58.62%). 13.68% of the requests ordered ≥ 6 markers in the same request. Regarding Group2, 54.86% of the requests ordered PSA. The mean and median of the number of TM per request was 1 ± 0.06 , 1. Regarding the number of requests per patient, the mean was 1.36 ± 1.10 and the range [1-23].

After comparing both groups with respect to the number of requests per patient (Table 3), the analysis showed an association between the number of requests and the type of marker used, follow-up or screening (Chi-squared test: 17.1145 p-value= 3.519e-05<0.05)

The TM utilization was considered, whether for follow-up or screening, according to the established recommendations; the results of the significance tests, for comparing an observed proportion with a theoretical proportion, showed significant differences ($p<0.001$).

A comparative analysis of the two groups and their distribution according to diagnosis (Tables 4 and 5) showed: in Group2 the absence of previous tumoral pathology was 99,85%; and in the Group1 study previous tumoral pathology was present in 43.66% of cases ($2.2e-16<0.001$)

Discussion

A first reading shows the great variability in the use of TMs, which strengthens the rationale of the study to introduce improvement measures. In the overall analysis, AFP resulted to be the most frequently ordered marker, as expected. In fact, it should be highlighted that AFP can be used both for studying neoplastic diseases as well as other pathologies which are not neoplastic^{15,29-32}. It is confirmed that some non-specific markers like CEA and CA19.9 are still the most frequently requested, which corroborates the presumption about the widespread use of this type of test in routine clinical practice^{22,23}. The presence of PSA in more than 12% of the requests is explained by its characteristic as a screening test, although its systematic use is controversial⁴³⁻⁴⁵.

An analysis according to the patient pathology, shows that only 34.49% of the patients present tumoral pathology when a TM is ordered. This finding is explained by considering, at this level of analysis, both follow-up patients and those studied with screening TM tests. That there should be a considerable percentage of patients without tumoral pathology is the expected result. However, this does not vary excessively on analysing only the follow-up markers group, where the percentage of patients with tumoral pathology continues to be low according to the expected figure (43.66%).

Regarding the number of requests per patient, it is noticed that the mean in the group of patients with tumoral pathology is greater than in the totality of patients studied. This is in line with appropriate clinical practice, in which follow-up visits justify this kind of intervention. However, there is no explanation for the wide range of requests per patient, reaching up to thirty three requests per patient overall, or twenty seven in the group with tumoral pathology. These results can be interpreted as variability in clinical practice and are not in accordance with current disease follow-up protocols^{29,31,32,34}, supporting the initial theory of the authors on the necessity of making their usage adequate and appropriate.

However, the annual analysis, excluding extreme values, showed that three or more requests were ordered for approximately 9% of patients, which supposes one request every three or four months approximately. This could be justified for disease follow-up but not in a screening study. However, when patients with tumoral pathology are analysed, in the first period the percentage of patients for whom three or more requests were ordered in the year rises to 14.57%, and in the second year it reaches 12%. These results indicate that there is an important percentage of patients with tumoral pathology for whom at least three requests for TM are made per year for disease follow-up.



Likewise, on considering the number of TMs per request, a lack of uniformity has been seen. Overall, the mean of TMs per request is 2,4. In more than 50% of requests only one TM was ordered. That is justified, corresponding to screening studies, mainly PSA. However, at the opposite extreme, it is emphasized that in 25% of cases, 4 or more TMs are ordered. This result can be explained by known lack of specificity of the TM and by inadequate usage, especially of those for follow-up; these are used as if for screening, in search of a possible tumoral pathology which has not yet been diagnosed^{20,24,44}.

Another aspect studied was the behaviour of the two TM groups, follow-up and screening, with respect to the adequacy of the tests; the hypothesis which is posed is that in habitual clinical practice they are treated in a similar manner, decreasing the interpretive value of the signs and symptoms. This hypothesis has been confirmed throughout the study.

The analysis carried out confirms that more than half the cases correspond to requests for TMs for disease follow-up (55.9%), with the most frequently ordered being the CEA and the CA19.9. This group also confirms a wide variability in the number of requests per patient, recording one request per month per patient, as well as the number of TMs per request. Moreover, in this group, the mean number of requests per patient was 1.32, increasing to 1.43 if the presence of pathological tumor is confirmed. The mean number of TMs per request was 3.5, which is in keeping with general results. Likewise, the number of requests with only one TM lowers to 11.08%, in line with previous results; this draws attention to the fact that in a slightly greater percentage 6 or more TMs are ordered per request, which is not very well explained from the aspect of the adequacy of the TM and of the target pathologies for which its use is recommended^{15,20,31,32}.

When the screening group was analysed, in 54.86% of cases the TM was PSA, and as corresponds to a screening TM the average number of requests per patient in the period studied was 1.3 and the number of TM per request was 1.

The number of requests was another aspect analysed between the groups. In the analysis it is confirmed that in the follow-up TMs more requests are carried out than in the screening TMs, where the purpose of the test is only the detection of possible disease. The result found, where more requests are carried out in the follow-up than in the screening, is therefore a result in line with recommendations from the different scientific societies 29,31,32,34.

One of the results that most justifies carrying out this work, in line with the main objective, is to confirm the inadequate and therefore unsafe usage of TMs, as has been presented in other work ^{25,43}. Of the 55385 TMs ordered, only 21.95% gave positive results. It is much more paradoxical to affirm that of this group, with positive TMs, in 42% of cases tumoral pathology was not confirmed. This result shows agreement with other work that demonstrate the importance of taking into account false positives when considering the interpretive value of the TM signs and symptoms ^{33,34-36}. For this reason, it is a priority to raise awareness in professionals about adequate usage of TMs; because a positive result in those of follow-up, without evidence of tumoral pathology, generates doubt in the professional; and then a cascade of complementary tests are prescribed, so as to confirm this finding or refute it, with consequent risk for the patient^{2,25,43}. To this is added the psychological impact (anxiety, distress etc.) that a positive result causes for the patient and within the family environment ^{38,39}. Along these lines, it is worth describing the comments by the editorial in the Lancet 2012 (vol. 380) "I will not request an investigation unless I am confident that the answer, and the actions I take on its basis, will substantially improve my patient's life."⁴⁵.



Within this analysis of the adequacy of TMs, so as to demonstrate their inadequate usage, those of follow-up should be especially emphasized. A follow-up TM implies a previous diagnosis of neoplastic pathology, unlike a screening one. For this the percentage of previous tumoral pathology was analysed for the follow-up TM requests; and this percentage was compared with a theoretical model where the presence of the tumor in this group should be 100%. In the same way, they examined the screening group, analysing the presence of previous tumor and comparing it to the theoretical model where the expected frequency should be 0%.

The results showed that in Group1 there was no previous tumoral diagnosis in 56.34% of cases, and the use of TMs was justified only in 43.66% of cases. The results for Group2, showed that in 99.85% of cases no previous tumoral pathology existed.

The significance analysis used confirmed that the differences found between the theoretical and observed frequencies were significant. This confirms the inadequate use of the tumoral markers in general, and in the follow-up markers group in particular, possibly because of lack of information and training as other studies show^{25,43}.

The hypothesis is confirmed, that the use of TMs is not uniform. Mainly, this applies to the use of the follow-up group TMs, which may be used for screening in an important number of cases. This inappropriate usage minimizes the meaning of the signs and symptoms, favouring erroneous interpretations by the clinical professional, who grants them a value they do not possess. This habitual practice, increases the risk of damage to the patient, as it causes injurious complementary tests to be ordered; these tests in turn induce anxiety and anguish for the patient, who is faced with the suspicion of an uncertain diagnosis. For this reason, it is essential to implement safe practices in the usage of tumoral markers.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Note: The authors stated that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

For Review Only



Bibliography

¹ Nieva VF, Sorra J. Safety culture assessment: a tool for improving patient safety in healthcare organizations. *Qual Saf Health Care* 2003;12(Suppl II):ii17–ii23

² Weaver SJ, Lubomksi LH, Wilson RF, Pfoh ER, Martinez KA, Dy SM. Promoting a Culture of Safety as a Patient Safety Strategy: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 2):369-74. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303051-00002.

³ Terol E, Agra Y. Estrategia en seguridad del paciente del Sistema Nacional de Salud. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(Supl 3):1-3

⁴ World Health Organization WHO Regional Office for Europe. A brief synopsis on patient safety [Internet] 2010. [consulted on 17 June 2015]. Available at http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0015/111507/E93833.pdf

⁵ European Union Network for Patient Safety and Quality of Care:PaSQ [Internet]; c2012 [consulted on 17 June 2015]. Available at: www.pasq.eu

⁶ The Joint Commission [internet]; c2015. [consulted on 17 June 2015]. Available at: http://www.jointcommission.org/topics/patient_safety.aspx

⁷ European Commission. Report from the Commision to the Council on the basis of Member States' reports on the implementation of the Council Recommendation (2009/C

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

151/01) on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. 2012 [consulted on 17 June 2015]. Available at: http://ec.europa.eu/health/patient_safety/docs/council_2009_report_en.pdf

⁸ Agency for Healthcare Research and Quality. Making health care safer II: An updated critical analysis of the evidence for patient safety practices. Evidence Report No.211. AHRQ Publication No.13-E001-EF. Rockville, March 2013.

⁹ Plebani. M. The CCLM contribution to improvements in quality and patient safety. Clin Chem Lab Med. 2013 Jan;51(1):39-46. doi: 10.1515/cclm-2012-0094.

¹⁰ Mérida FJ, Moreno EE. Fundamentos de Seguridad del Paciente. Análisis y estrategias en el laboratorio clínico. Madrid: Editorial Panamericana; 2011.

¹¹ Wachter RM. Understanding Patient Safety, 2nd Ed. Ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

¹² Plebani M. The Journey Toward Quality and Patient Safety in Laboratory Medicine Continues. N Am J Med Sci. 2014 May; 6(5): 229–230.

¹³ Agra-Varela Y, Fernández-Maíllo M, Rivera-Ariza S, Sáiz-Martínez-Acitores I, Casal-Gómez J, Palanca-Sánchez I et al. European Union Network for Patient Safety and Quality of Care (PASQ). Development and preliminary results in Europe and in the Spanish National Health System. Rev Calid Asist. 2015 Mar-Apr;30(2):95-102. doi: 10.1016/j.cali.2015.01.010. Epub 2015 Mar 4.



¹⁴ Sölétormos G, Duffy MJ, Hayes DF, Sturgeon CM, Barak V, Bossuyt PM et al. Design of Tumor Biomarker–Monitoring Trials: a Proposal by the European Group on Tumor Markers. Clin Chem. 2013 Jan;59(1):52-9. doi: 10.1373/clinchem.2011.180778. Epub 2012 Oct 3.

¹⁵ Carolyn Vachani RN. Patient Guide to Tumor Markers. [Internet]. 2013. Oncolink c2015. [consulted on 17 june 2015]. Available at: <http://www.oncolink.org/treatment/article.cfm?id=296>.

¹⁶ Harris L, Fritsche H, Norton ML, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. J Clin Oncol 2007 Nov 20;25(33):5287-312. Epub 2007 Oct 22. Review.

¹⁷ Sturgeon CM. Tumor markers in the laboratory: closing the guideline-practice gap. Clin Biochem. 2001 Jul;34(5): 353–9.

¹⁸ Martín A, Alonso L, Ordiz I, Vázquez J, Vizoso F. Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos. Aten Primaria 2003;32(4):227-39.

¹⁹ Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. Indian J Med Paediatr Oncol. 2009 Jan; 30(1): 1–8.

²⁰ Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: how to order and interpret them. Clinical Review. BMJ [internet] 2009;339:852-58 (b3527). [consulted on 27-04-2015] Available at: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b3527>.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

²¹ Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. Am Fam Physician 2003;68:1075-82.

²² Duffy M.J . Tumor Markers in Clinical Practice: A Review Focusing on Common Solid Cancers. Med Princ Pract. 2013;22(1):4-11. doi: 10.1159/000338393. Epub 2012 May 15. Review.

²³ Sturgeon C. Practice Guidelines for Tumor Marker Use in the Clinic. Clin Chem. 2002 Aug; 48 (8):1151-9.

²⁴ Henry NL, Hayes DF. Uses and Abuses of Tumor Markers in the Diagnosis, Monitoring and Treatment of Primary and Metastatic Breast Cancer. The Oncologist 2006 Jun;11:541-52.

²⁵ Merida FJ [internet]. Clinical Practice 399 / Safe use of tumor markers. PaSQ. European Union Network for Patient Safety and Quality of Care. [consulted on 28-04-2015] Available at: <http://www.pasq.eu/Wiki/GPDisplayPracticeDetails.aspx?prid=399>.

²⁶ Fernández A. Martínez A, Gaspar MJ, Filella X, Molina R, Ballesta AM. Marcadores tumorales serológicos. Química Clínica 2007; 26 (2) 77-85.

²⁷ Han SN1, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



pregnancy: a systematic review. BMC Med. 2012 Aug 8;10:86. doi: 10.1186/1741-7015-10-86.

²⁸ McShane LM, Hayes DF. Publication of Tumor Marker Research Results: The Necessity for Complete and Transparent Reporting. J Clin Oncol 2012 Dec 1;30(34):4223-32.

²⁹ NCI [Internet]. Instituto nacional del cáncer de Estados Unidos.. Marcadores tumorales. [updated 7-12-2011; consulted on 28-04-2015]. Available at: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/deteccion-diagnostico/marcadores-de-tumores>.

³⁰ Molina R., Filella X., Augé J.M., Escudero J.M. Utilidad clínica de los marcadores tumorales [Estado actual y perspectivas de futuro III]. Roche Diagnostics 2011

³¹ EGTM. General information on tumor marker [Internet]. European Group on Tumor Markers; c2014 [consulted on 28-04-2015] Available at: http://www.egtm.eu/professionals/general_info_tumor_markers/

³² ASCO. Practice Guidelines [Internet]. American Society of Clinical Oncology; c2015 [consulted on 28-04-2015]. Available at: <http://www.instituteforquality.org/practice-guidelines>.

³³ Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Wittliff JL. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. In: Diamandis EP editor.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications..
AACC Press, Washington DC; 2003. p.33-63.

³⁴ Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, Ch'ng SL, Hammond E, Hayes DF, et al.
National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines
for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. Clin Chem. 2008
Aug;54(8):e1-e10

³⁵ Vaidyanathan K, Vasudevan DM. Organ Specific Tumor Markers: What's New?.
Indian J Clin Biochem. 2012 Apr; 27(2): 110-20. doi: 10.1007/s12291-011-0173-8.
Epub 2011 Nov 8.

³⁶ Kantrowitz M. Cancerpoint.com [Internet]. False Positives and False Negatives in
Tumor Marker Blood Tests; c2005-2009 [consulted on 28-04-2015]. Available at:
<http://www.kantrowitz.com/cancerpoints/tumormarkerfalsepositives.html>.

³⁷ Duffy MJ, McGing P. Guidelines for the use of tumour markers.. ACBI Association
of Clinical Biochemists in Ireland editor. 4th ed. 2010 [consulted on 28-04-2015].
Available at: <http://www.acbi.ie/Article.asp?PID=231>

³⁸ Wade J, Rosario DJ, Macefield RC, Avery KN, Salter CE, Goodwin ML et al.
Psychological Impact of Prostate Biopsy: Physical Symptoms, Anxiety, and Depression.
J Clin Oncol. 2013 Nov 20;31(33):4235-41

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



³⁹ Fowler FJ, Barry MJ, Walker-Corkery B, Caubet JF, Bates DW, Lee JM et al. The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. *J Gen Intern Med*. 2006 Jul;21(7):715-21.

⁴⁰ Bast RC Jr, Radvin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001 Mar;19(6):1865-78.

⁴¹ Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): explanation and elaboration. *BMC Med*. 2012 May 29;10:51. doi: 10.1186/1741-7015-10-51.

⁴² Mérida FJ, Moreno EE, Martos F. Impacto de la aplicación de un protocolo para el uso adecuado y seguro de marcadores tumorales. *Med Clin (Barc)*. Forthcoming 2015.

⁴³ AACC. Cáncer de prostate. Diagnóstico Precoz [internet]. Asociación Española contra el Cáncer; c2015 [consulted on 02-07-2015] Available at: <https://www.aecc.es/sobreelcancer/cancerporlocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/diagnosticoprecoz.aspx>

⁴⁴ Thompson IM, Tangen CM. Prostate Cancer: Uncertainty and a Way Forward. *New England Journal of Medicine* 2012 Jul 18;367(3):270-1

⁴⁵ Prostate cancer: send away the PSA? *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):307.



Table 1. Distribution for Tumor Markers requests

Marker	n	%
AFP	13261	23.94%
CEA	10902	19.68%
CA19.9	10235	18.48%
PSA	6867	12.40%
CA125	6371	11.50%
CA15.3	5292	9.55%
CA50	1583	2.86%
HE4	874	1.58%



Table 2. Distribution of Tumor Markers orders for Group1 (follow-up markers) and percentage of positive results

Marker	N total	% orders/ total TM	N positive	% positive/ ordered
CEA	10901	24.13%	2516	23.08%
CA199	10234	22.66%	2257	22.05%
AFP*	7867	17.42%	561	7.13%
CA125	6371	14.11%	2347	36.84%
CA153	5292	11.72%	1016	19.20%
PSA*	2045	4.53%	252	12.32%
CA50	1583	3.50%	330	20.85%
HE4	874	1.94%	134	15.33%
Total	45167	100%	9413	20.84%

*Only ordered in requests along with other follow-up TMs

Table 3. Distribution of the number of requests as a function of the group where they were classified (follow-up or screening)

Nº Requests	Follow-up	Screening	total
1	7526 (77.3%)	3900 (80.3%)	11426
2 or more	2212 (22.7%)	957 (19.7%)	3169
Total	9738 (100%)	4857 (100%)	



Table 4. Distribution according to Group1 diagnoses, follow-up markers

Diagnosis	N	%
No	7263	56.34
Yes	5628	43.66
Total	12891	100

Table 5. Distribution according to Group2 diagnoses, screening markers

Diagnosis	N	%
No	6600	99.85
Yes	10	0.15
Total	6610	100

For Review Only



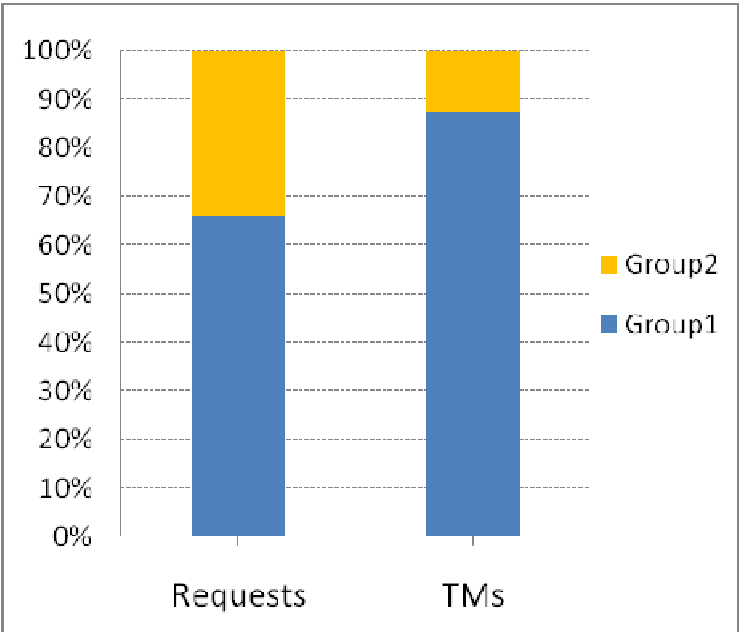


Figure 1. Percentage of analytical test requests and of tumor markers per group (follow-up or screening).